

PCT

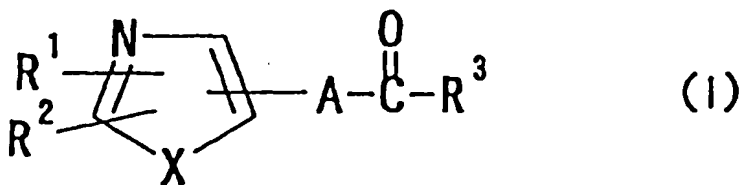
世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 C07D 263/30, 277/30, 413/04, 417/04, A61K 31/42, 31/425, 31/44		A1	(11) 国際公開番号 WO00/01679
		(43) 国際公開日 2000年1月13日(13.01.00)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/03520		(74) 代理人 坂本潤一(SAKAMOTO, Junichi)[JP/JP] 〒565-0085 大阪府豊中市上新田1丁目14番地の30 フレグランスA103号室 Osaka, (JP) 小高裕之(ODAKA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒651-1223 兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地12 Hyogo, (JP)	
(22) 国際出願日 1999年6月30日(30.06.99)		(74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平10/186698 1998年7月1日(01.07.98) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP)		(81) 指定国 AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)	
(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 杉山泰雄(SUGIYAMA, Yasuo)[JP/JP] 〒666-0111 兵庫県川西市大和東5丁目7番2号 Hyogo, (JP) 百瀬 祐(MOMOSE, Yu)[JP/JP] 〒665-0847 兵庫県宝塚市すみれガ丘3丁目2番1-21 Hyogo, (JP) 木村宏之(KIMURA, Hiroyuki)[JP/JP] 〒590-0000 大阪府堺市大浜中町1丁目2番20号808 Osaka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title: RETINOID-ASSOCIATED RECEPTOR REGULATORS

(54) 発明の名称 レチノイド関連受容体機能調節剤

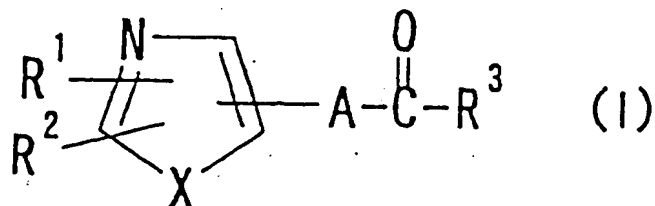


(57) Abstract

Retinoid-associated receptor regulators containing 1,3-azole derivatives represented by general formula (I) or salts thereof wherein R¹ represents optionally substituted aromatic hydrocarbyl or heteroaryl; R² represents hydrogen or optionally substituted hydrocarbyl; X represents O, S or -NR⁴; A represents optionally substituted aromatic hydrocarbyl or heteroaryl; and R³ represents -OR⁵ or -NR⁶R⁷. These products are usable as, for example, preventives and remedies for diabetes, etc.

(57)要約

一般式 (I)



[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； X は O 、 S または式 $-NR^4-$ で示される基を； A はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^3 は式 $-OR^5$ または $-NR^6R^7$ で表される基を示す]で表される1, 3-アゾール誘導体またはその塩を含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤である。本発明品は、例えば糖尿病等の予防・治療剤として用いることができる。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AU オーストラリア
AT オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
HA ハンガリー
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CR コスタ・リカ
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク

DM ドミニカ
EE エストニア
ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GB ガボン
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
CR ギニア・ビサウ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国

KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI セントリビア
LK スリランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MA モロッコ
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノルウェー
NZ ニュージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア

RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール
SI スロベニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャド
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM タンザニア
TN トンガ
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UL ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴイエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

レチノイド関連受容体機能調節剤

5 技術分野

本発明は、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの治療及び予防に有用な1, 3-アゾール誘導体またはその塩を含有するレチノイド関連受容体機能調節剤に関する。

10 背景技術

- これまで1, 3-アゾール誘導体はさまざまな文献で報告されている。例えば抗炎症作用を有する化合物（例、特開平4-154773、USP 5342851）、血小板凝集抑制作用を有する化合物（例、USP 5342851）、活性酸素阻害作用を有する化合物（例、WO 9209586、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（Journal of Medicinal Chemistry）38巻、353頁（1995年）、血栓溶解作用を有する化合物（例、特公昭49-32853）及びホスホリパーゼ IV 阻害作用を有する化合物（例、WO 9808830）などが報告されている。また、液晶の組成物（EP-A 439170）、バソプレッシン受容体リガンド製造時の合成原料（WO 9534540）としても報告されている。さらに、1, 3-アゾールカルボン酸誘導体はケミカル・アブストラクツ（Chemical Abstracts）、107巻、23273h（1987年）、ケミカル・アブストラクツ（Chemical Abstracts）、113巻、6239h（1990年）、ケミカル・アブストラクツ（Chemical Abstracts）、120巻、190974n（1994年）に記載されている。
- 25 1, 3-アゾール誘導体のいくつかは、バイオネット（BIONET）社（コーンウォール、英国）から試薬として販売されている。
- しかしながら、これらの化合物がレチノイド関連受容体機能調節作用を有すること、及び糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの治療及び予防に優れた効果を示すことは報告されていない。

また、レチノイド関連受容体機能調節剤は、特開平 9-72566 (WO9702244、EP838453) などで報告されている。しかしながら、これらの化合物が高脂血症、耐糖能不全などの治療及び予防に優れた効果を示すことは報告されていない。

5 ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (PPAR γ) は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR γ は、リガンドと結合することによりレチノイドX受容体 (RXR) と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御 (活性化) している。近年、プロスタグランジンD₂の代謝物である15-デオキシ- Δ^1 -2,14-プロスタグランジンJ₂がPPAR γ の内因性リガンドであることが判明し、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬がPPAR γ のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した [セル (Cell)、83巻、803頁 (1995年) ; ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)、270巻、12953頁 (1995年) ;

10 ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、39巻、655頁 (1996年)]。

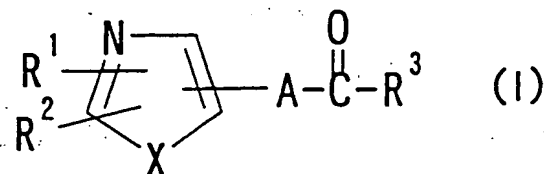
20 これまで、糖尿病、高脂血症、動脈硬化症などの治療剤として多くの薬剤が使用されている。しかし、その治療効果や副作用の軽減の面でまだ十分とはいえず、これらの点についてさらに改良された薬剤の出現が切望されている。

発明の開示

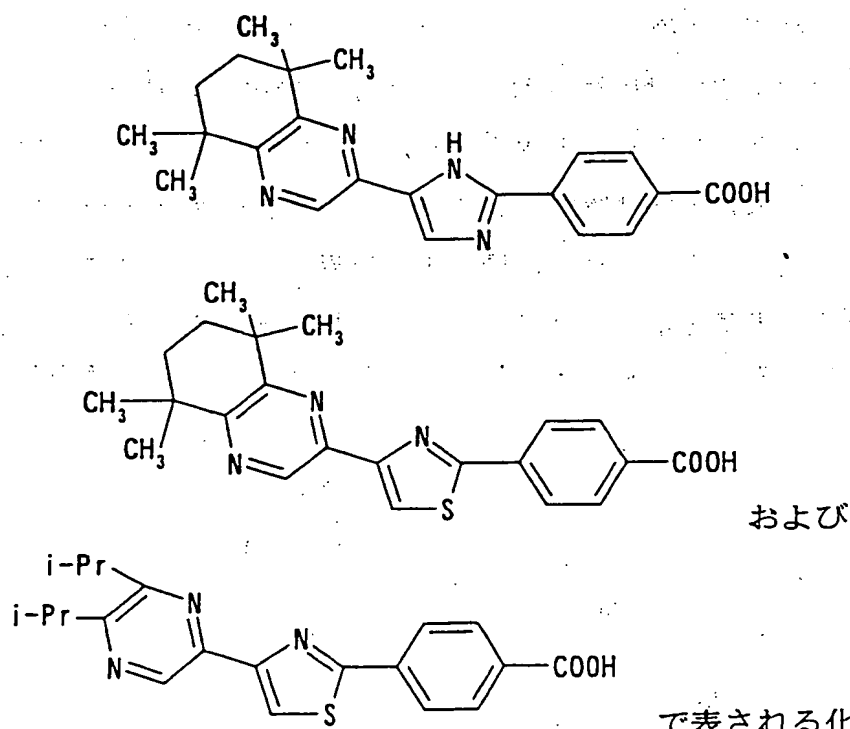
25 発明者らは、特定の1,3-アゾール誘導体またはその塩が、意外にも優れたPPARリガンド活性を有すること、そして糖尿病、高脂血症、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用であることを見いだした。これらの知見にもとづき、さらに種々検討した結果、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

(1) 一般式 (I)



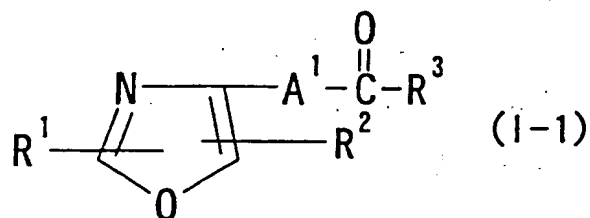
〔式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； X は O 、 S または式 $-\text{NR}^4-$ (式中、 R^4 は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す。) で示される基を； A はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^3 は式 $-\text{OR}^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-\text{NR}^6\text{R}^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す〕で表される 1, 3-アゾール誘導体 (但し、式



を除く。) またはその塩を含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。

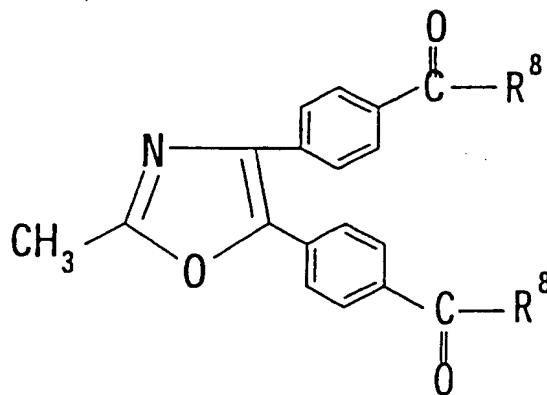
(2) R^1 がそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または窒素原子を含まない芳香族複素環基である前記 (1) 記載の機能調節剤。

- (3) 糖尿病の予防・治療剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (4) 脂質代謝改善剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (5) 高脂血症の予防・治療剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (6) 肥満症の予防・治療剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 5 (7) 抗肥満剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (8) インスリン感受性増強剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (9) インスリン抵抗性改善剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (10) 耐糖能不全の予防・治療剤である前記(1)記載の機能調節剤。
 (11) 一般式(I-1)



10

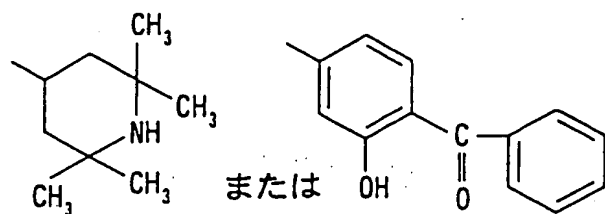
[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-O-R^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体(但し、
 15 式



20

(式中、 R^8 は同時に NH_2 、 OH 、フェノキシ、 OCH_3 、

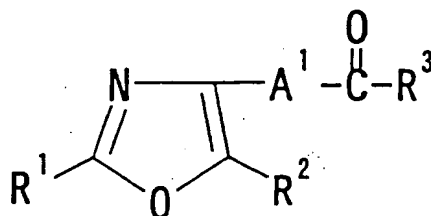
5



を示す) で表される化合物

を除く。) またはその塩。

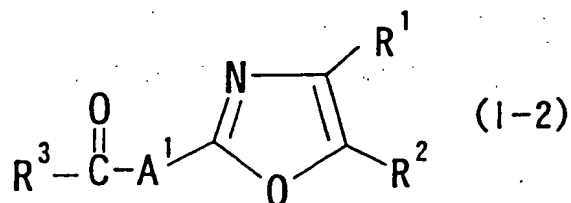
(12) 一般式が



5

である前記(11)記載のオキサゾール誘導体またはその塩。

(13) 一般式(I-2)

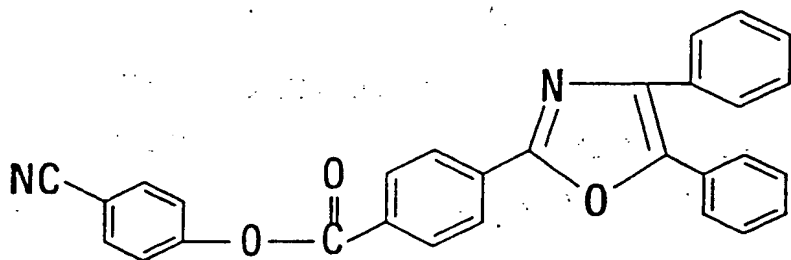
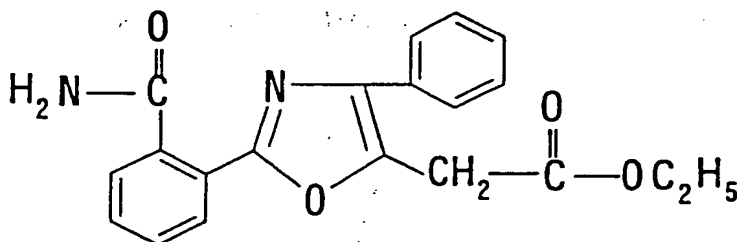
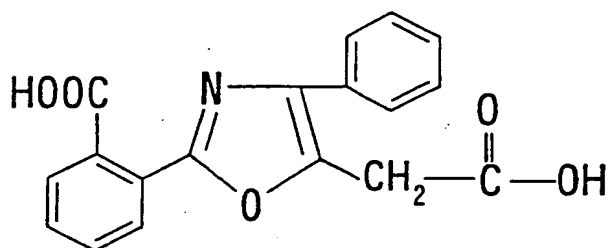
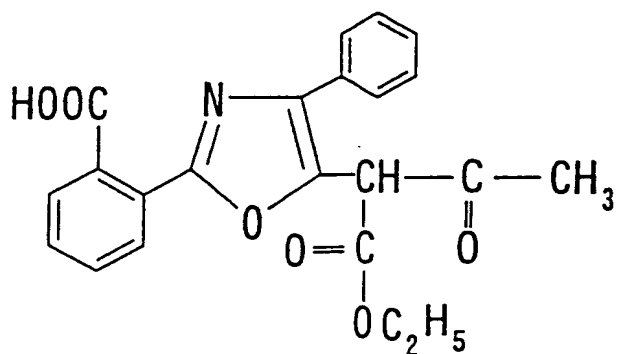


[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-O-R^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、式

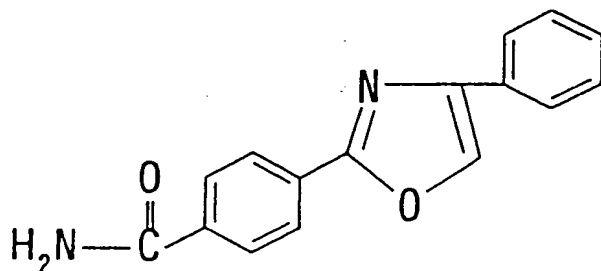
10

15

6



および



で表される化合物

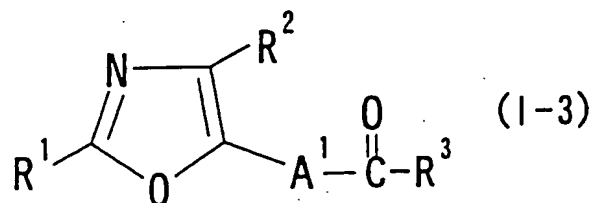
5

を除く。) またはその塩。

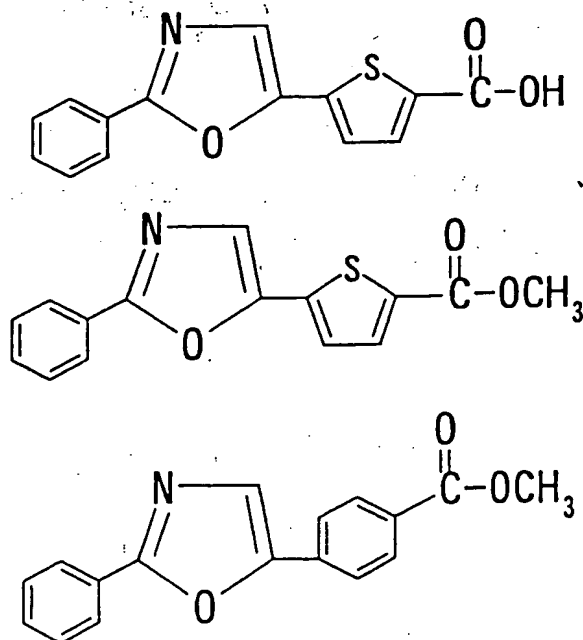
(14) R^2 が水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基 (但し、エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されている非芳香族炭化水素基

を除く) および R^3 が式 $-OR^5$ で表される基である前記 (13) 記載のオキサゾール誘導体またはその塩。

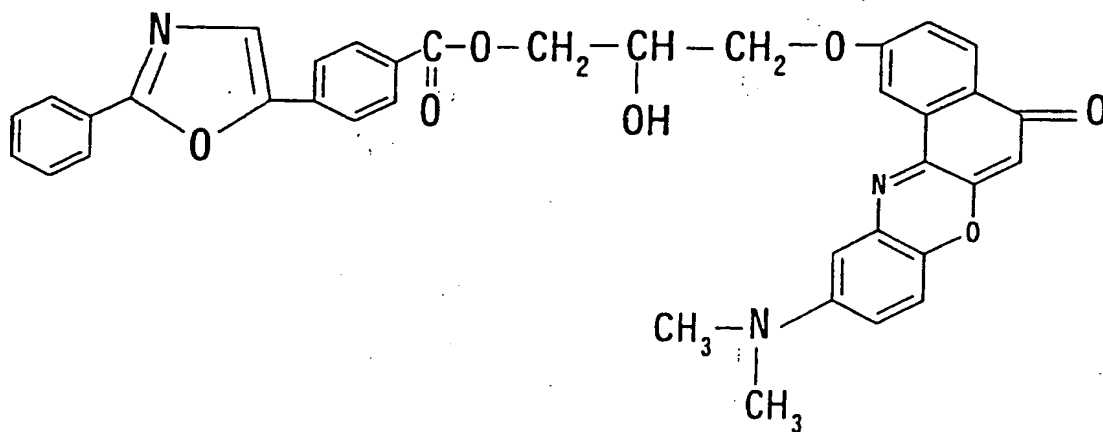
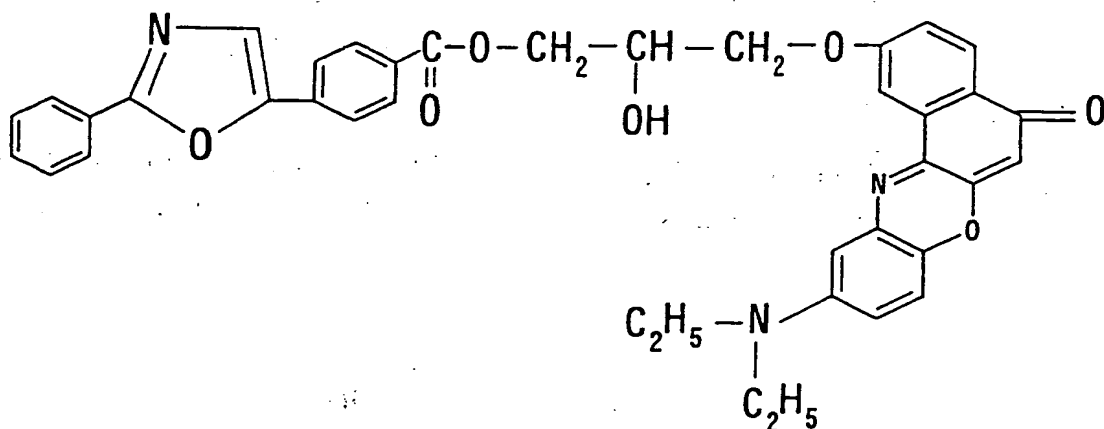
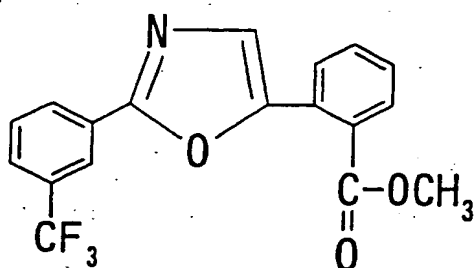
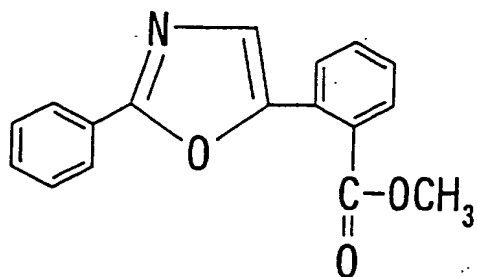
(15) 一般式 (I-3)

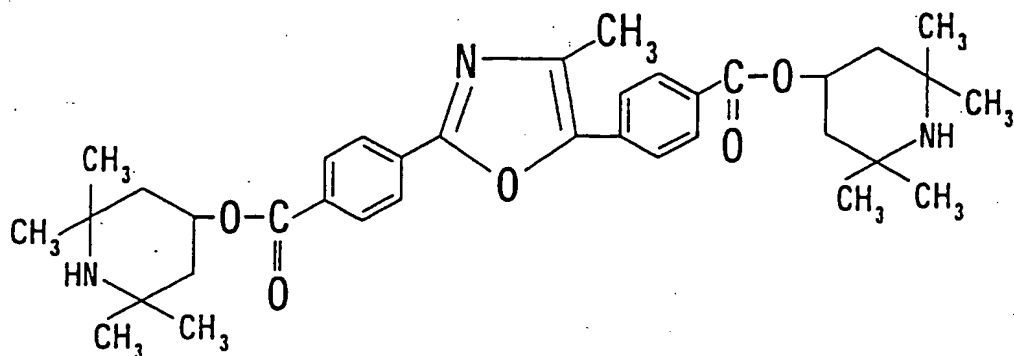


- 5 [式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されて
- 10 いてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、式

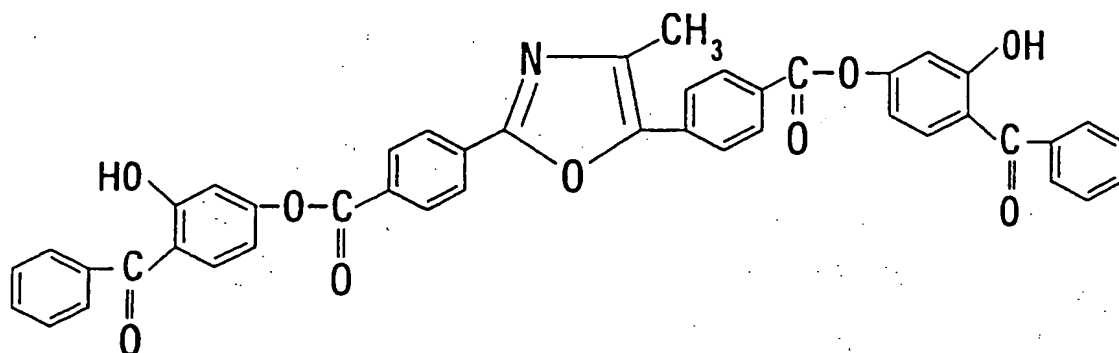


8





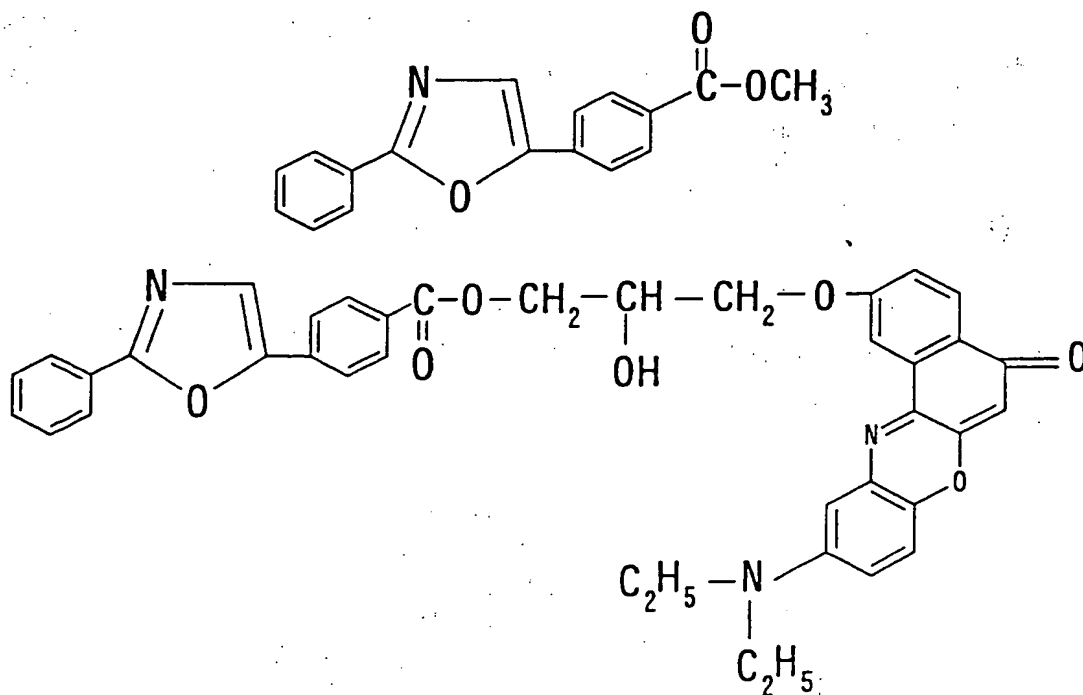
および

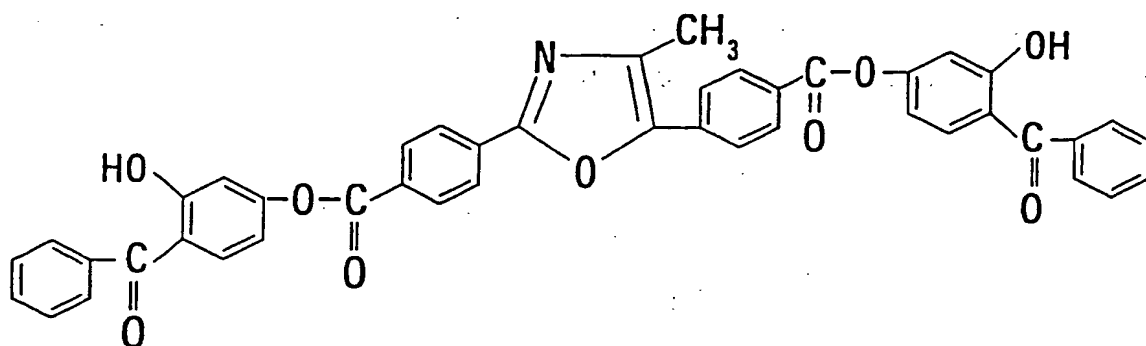
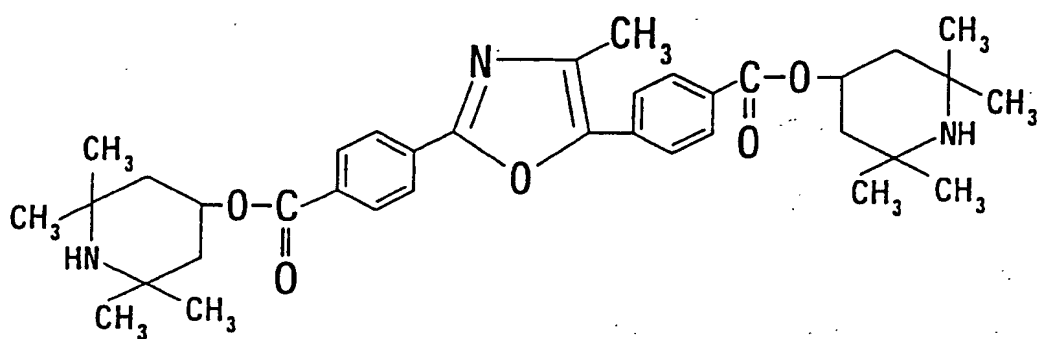
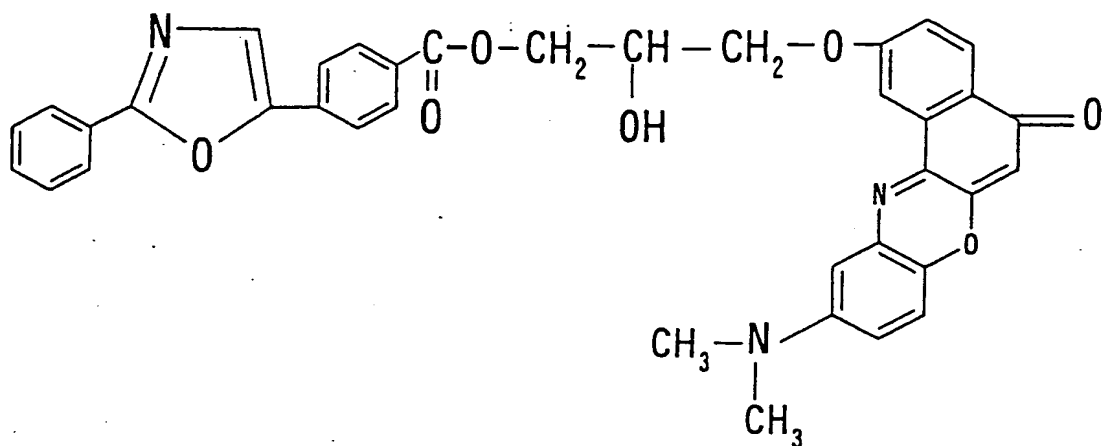


で表される化合物を除く。) またはその塩。

(16) A¹がメタ位またはパラ位に-COR³基を有しているフェニル基である

5 前記(15)記載のオキサゾール誘導体(但し、式



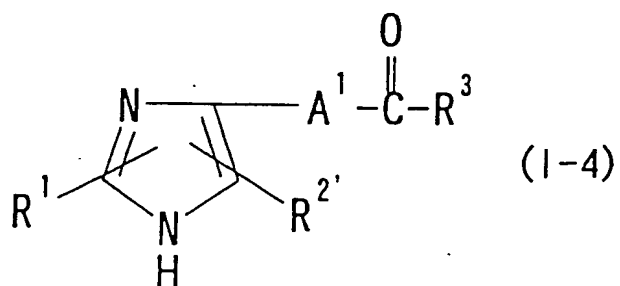


および

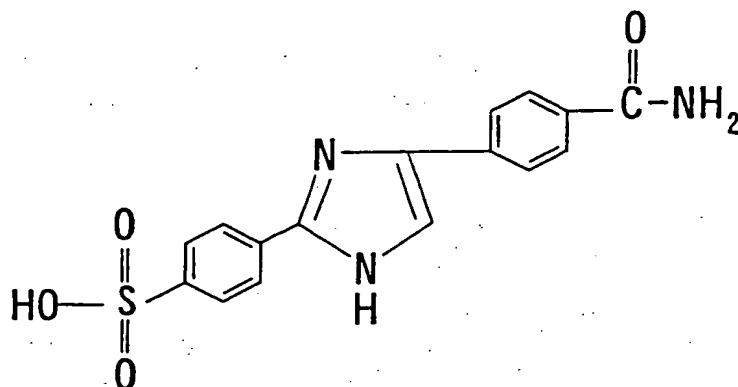
で表される化合物を除く。) またはその塩。

- 5 (17) R^3 がOHである前記(16)記載のオキサゾール誘導体またはその塩

(18) 一般式(I-4)



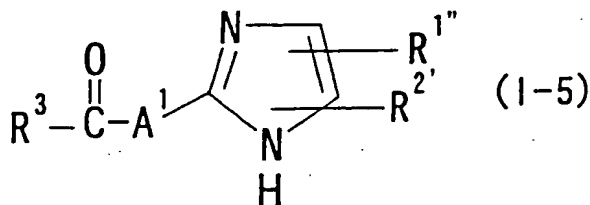
〔式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； $R^{2'}$ は水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。)
 5 または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す〕で表されるイミダゾール誘導体 (但し、式



10 で表される化合物を除く。) またはその塩。

(19) R^1 が置換されていてもよい芳香族炭化水素基 (但し、スルホ基で置換されている芳香族炭化水素基を除く) である前記 (18) 記載のイミダゾール誘導体またはその塩。

(20) 一般式 (I-5)

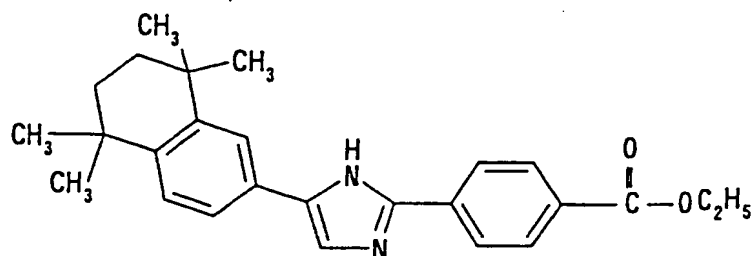
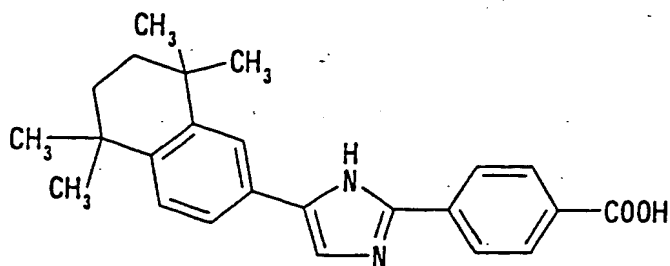


15

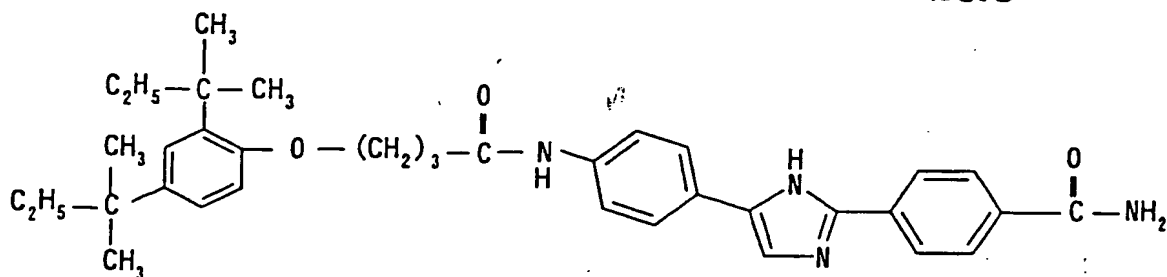
〔式中、 $R^{1''}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； $R^{2'}$ は水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水

20

素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるイミダゾール誘導体 (但し、式

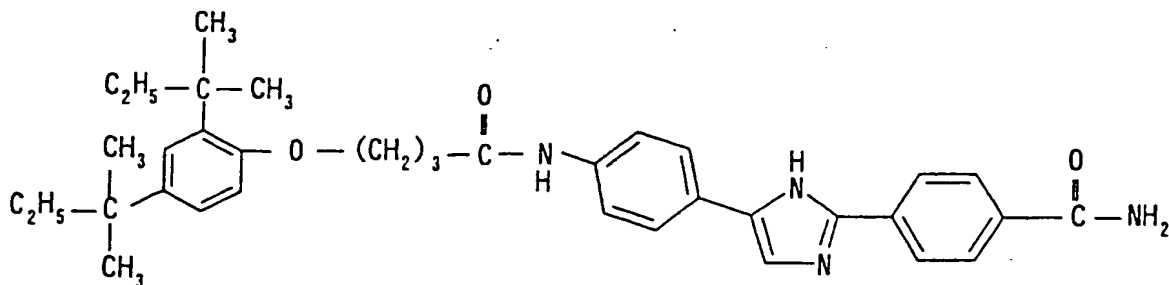


および



で表される化合物を除く。) またはその塩。

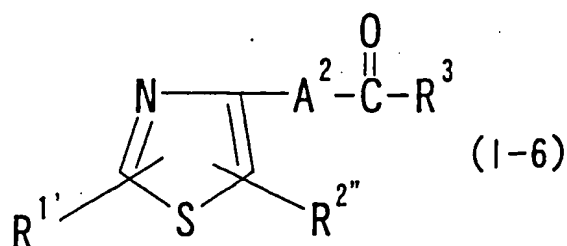
(21) R^1 が置換されていてもよい芳香族炭化水素基であり、該芳香族炭化水素基が縮合環を形成していない前記 (20) 記載のイミダゾール誘導体 (但し、式



で表される化合物を除く。) またはその塩。

(22) R^3 が式 $-OR^5$ で表される基である前記 (21) 記載のイミダゾール誘導体またはその塩。

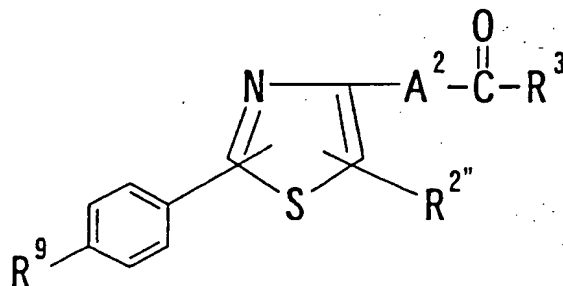
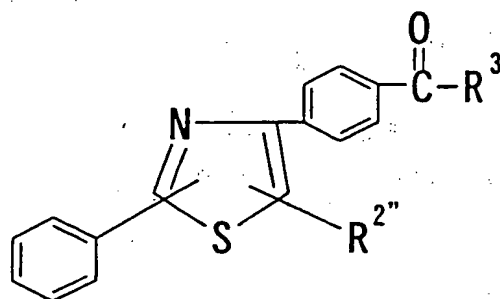
(23) 一般式 (I-6)



[式中、 R^1 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； R^2 は水素またはアルキル基を； A^2 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ

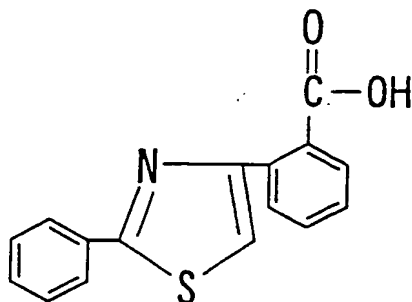
5 原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体（

10 但し、式



（式中、 R^9 はメトキシ基、メチル基、塩素、*t*-ブチル基、またはトリフルオ

15 ロメチル基を示す）および



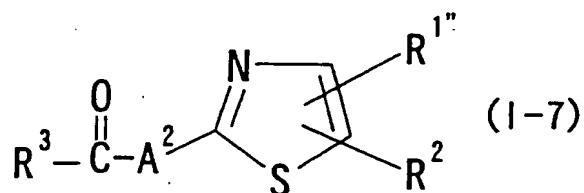
およびそのHBr塩

で表される化合物を除く) またはその塩。

(24) $R^{1'}$ が少なくとも2個の置換基を有する芳香族炭化水素基である前記 (23) 記載のチアゾール誘導体またはその塩。

5 (25) $R^{1'}$ がオルト位またはメタ位に置換基を有するフェニル基である前記 (23) 記載のチアゾール誘導体またはその塩。

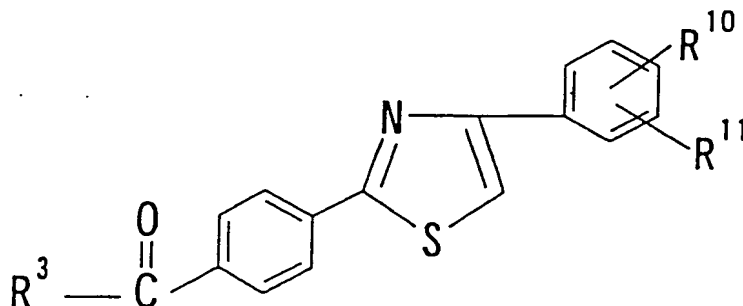
(26) 一般式 (I-7)



(I-7)

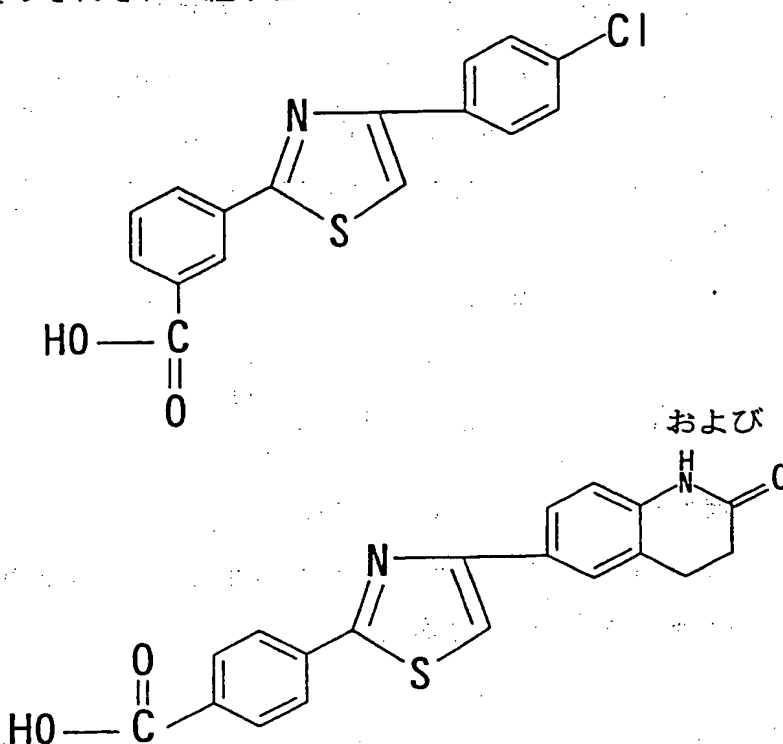
10 [式中、 $R^{1''}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^2 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基 (但し、ヘテロ原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く) を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なっ

15 窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体 (但し、式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同時に水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基； R^{10} は

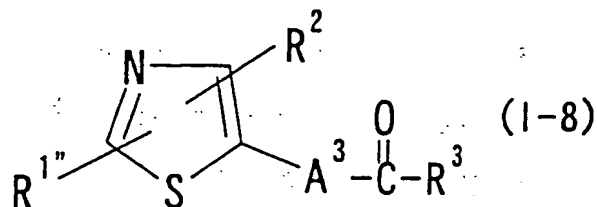
- 2 位または 4 位置換の塩素、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基；
 R^{10} は 2 位または 3 位置換の塩素、 R^{11} は 4 位置換の塩素および R^3 は水酸基ま
 たはメトキシ基； R^{10} は 4 位置換のフッ素、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基また
 はメトキシ基； R^{10} は 4 位置換のメトキシ基、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基ま
 5 たはメトキシ基； R^{10} は 3 位置換の CF_3 基、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基また
 はメトキシ基のそれぞれの組み合わせを示す。)



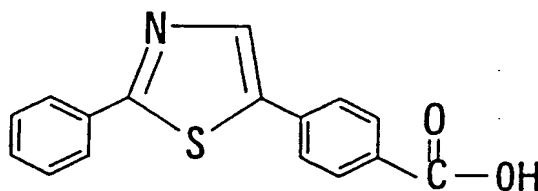
で表される化合物を除く。) またはその塩。

- 10 (27) $R^{1''}$ が少なくとも 2 個の置換基を有する芳香族炭化水素基である前記 (26) 記載のチアゾール誘導体またはその塩。
- (28) A^2 がオルト位に置換基 $-COR^3$ を有するフェニル基である前記 (27) 記載のチアゾール誘導体またはその塩。
- (29) R^2 が置換されていてもよい炭化水素基である前記 (26) 記載のチア
 15 ゾール誘導体またはその塩。
- (30) 一般式 (I-8)

16



- 〔式中、 $R^{1''}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^3 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す〕で表されるチアゾール誘導体（但し、式



- 10 で表される化合物を除く。）またはその塩。

（31） $R^{1''}$ が置換されている芳香族炭化水素基である前記（30）記載のチアゾール誘導体またはその塩。

（32）

- i) 4-〔4-（4-クロロフェニル）-2-オキサゾリル〕安息香酸
- 15 i i) 4-〔4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-オキサゾリル〕安息香酸、
- i i i) 4-〔4-（4-トリフルオロメチルフェニル）-2-チアゾリル〕安息香酸、
- 20 i v) 4-〔4-（4-トリフルオロメトキシフェニル）-2-チアゾリル〕安息香酸、
- v) 3-〔4-（4-イソプロピルフェニル）-2-チアゾリル〕安息香酸、
- v i) 3-〔4-（4-エトキシフェニル）-2-チアゾリル〕安息香酸

酸、

v i i) 4- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 5-オキサ
ゾリル] 安息香酸、

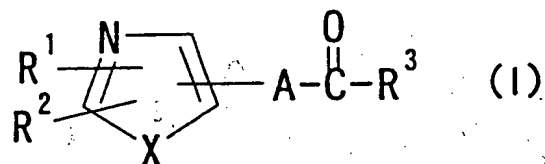
v i i i) 4- [2- (4-トリフルオロメチルフェニル) - 5-チア
5 ゾリル] 安息香酸、

i x) 3- [4- (2, 5-ジメチル-3-フリル) - 2-チアゾリル
] 安息香酸および

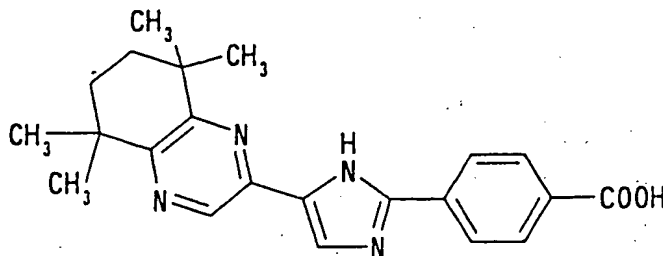
x) 3- [4- (2, 5-ジクロロ-3-チエニル) - 2-チアゾリル
] 安息香酸

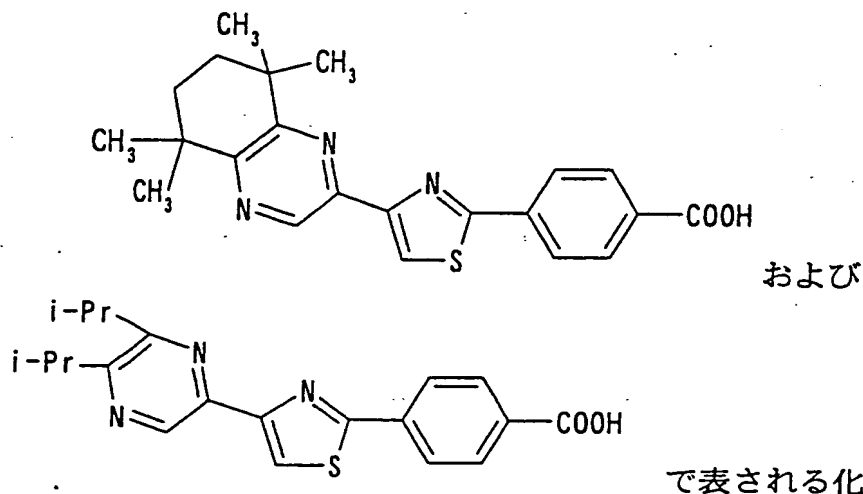
10 から選ばれる少なくとも1つの化合物またはその塩。

(33) 一般式 (I)



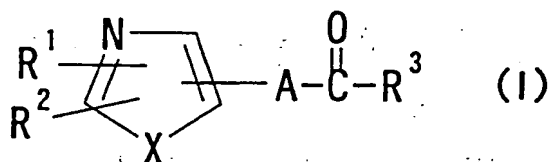
[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複
素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sま
15 たは式 $-NR^4-$ (式中、 R^4 は水素または置換されていてもよいアルキル基
を示す。) で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素
基または芳香族複素環基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換
されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7
20 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示
す] で表される1, 3-アゾール誘導体 (但し、式



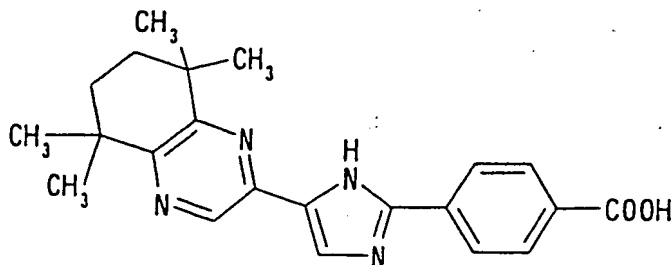


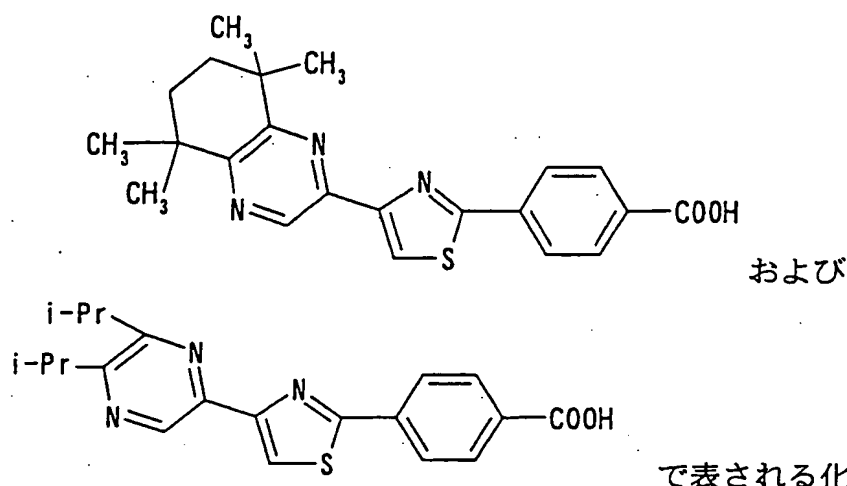
を除く。) またはその塩を投与することを特徴とするレチノイド関連受容体機能を調節する方法。

- 5 (34) レチノイド関連受容体機能調節のための医薬を製造するための、一般式 (I)



- [式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは式 $-NR^4-$ (式中、 R^4 は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す。) で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される1, 3-アゾール誘導体 (但し、式
- 10
- 15





を除く。) またはその塩の使用。

などに関する。

5

発明を実施するための最良の形態

一般式 (I) 中、 R^1 および A はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基である。

R^1 および A の置換されていてもよい芳香族炭化水素基における芳香族炭化水素基としては、炭素数 6 ～ 14 のアリール基、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、アズレニル、ビフェニリルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

R^1 および A の置換されていてもよい芳香族複素環基における芳香族複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ～ 7 員の芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基が挙げられる。

芳香族複素環基の具体例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベ

ンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソ
インドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、
ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シン
ノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニ
5 ル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボニリル、 β -カルボニリル、 γ -
カルボニリル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジ
ニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2
-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a
] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダ
10 ジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4,
3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルなどの
2環性または3環性芳香族縮合複素環基などが挙げられる。中でも、R¹につい
ては窒素を含まない芳香族複素環基が好ましく、チエニル基、フリル基がさらに
好ましい。また、Aについては、芳香族単環式複素環基が好ましく、ピリジル基
15 、チエニル基がさらに好ましい。

上記した芳香族炭化水素基および芳香族複素環基における置換基は、例えばハ
ロゲン化されていてもよい炭素数1~6のアルキル基、炭素数2~6のアルケニ
ル基、炭素数2~6のアルキニル基、炭素数3~7のシクロアルキル基、炭素数
3~7のシクロアルケニル基、炭素数3~7のシクロアルキニル基、炭素数6~
20 14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、5~6員の芳香族複素環基
（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、5~6
員の非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリ
ニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7~19のア
ラルキル基（ベンジル、ベンズヒドリル、トリチルなど）、炭素数1~4のアル
25 キルもしくは炭素数2~8のアシル（例、炭素数2~8のアルカノイルなど）で
モノーもしくはジ置換されていてもよいアミノ基、アミジノ基、炭素数2~8
のアシル基（例、炭素数2~8のアルカノイル基など）、炭素数1~4のアルキ
ル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1~4
のアルキル基でモノーもしくはジ置換されていてもよいスルファモイル基、エ

ステル化されていてもよいカルボキシ基（例、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基など）、ヒドロキシ基、ハロゲン化されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 2～5 のアルケニルオキシ基、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7～9 のアラルキルオキシ基、炭素数 6～14 のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、炭素数 7～19 のアラルキルチオ基（例、ベンジルチオなど）、炭素数 6～14 のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）などが挙げられる。中でも、 R^1 の置換基については、縮合環を形成しない置換基が好ましく、炭素数 1～6 のアルキル基、ハロゲン原子またはハロゲン原子を含む置換基がさらに好ましい。また、A の置換基については、ヘテロ原子を介して結合しない置換基が好ましい。

R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基である。

R^2 は R^5 と同様、水素または置換されていてもよい炭化水素基である。 R^2 および R^5 における置換されていてもよい炭化水素基としては、炭素数 1～24 の炭化水素基、例えば炭素数 1～14 の脂肪族炭化水素基、炭素数 3～10 の脂環族炭化水素基、炭素数 3～10 の脂環族炭化水素基—炭素数 1～14 の脂肪族炭化水素基、炭素数 7～19 の芳香脂肪族炭化水素基、炭素数 6～14 の芳香族炭化水素基が挙げられる。中でも、 R^2 については、炭素数 1～14 の脂肪族炭化水素基、炭素数 3～10 の脂環族炭化水素基および炭素数 6～14 の芳香族炭化水素基が好ましく用いられ、とりわけ炭素数 1～8 のアルキル基が好ましく用いられる。また、 R^5 については、炭素数 1～14 の脂肪族炭化水素基、炭素数 7～19 の芳香脂肪族炭化水素基が好ましく用いられ、とりわけ、炭素数 1～8 のアルキル基、炭素数 7～19 のアラルキル基が好ましく用いられる。

炭素数 1～14 の脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、l.-ブチル、ペンチル、

イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数 1～8 のアルキル基；例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどの炭素数 2～8 のアルケニル基；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2, 4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどの炭素数 2～8 のアルキニル基が挙げられる。

炭素数 3～10 の脂環族炭化水素基は、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3～7 のシクロアルキル基；例えば 1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2, 4-シクロヘプタジエニルなど炭素数 5～7 のシクロアルケニル基が挙げられる。

炭素数 3～10 の脂環族炭化水素基—炭素数 1～14 の脂肪族炭化水素基は、例えば、炭素数 3～7 のシクロアルキル—炭素数 1～14 のアルキル基、炭素数 5～7 のシクロアルケニル—炭素数 1～14 のアルキル基等が挙げられる。具体例を示せば、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチルなどが挙げられる。

炭素数 7～19 の芳香脂肪族炭化水素基は、具体的には例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、 α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチ

ルメチル、 β -ナフチルエチルなどの炭素数7～19のアラルキル基、スチリル、2-(2-ナフチルビニル)などの炭素数8～13のアリールアルケニル基などが挙げられる。

炭素数6～14の芳香族炭化水素基は、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられる。

上記した炭化水素基における置換基は、 R^1 、Aで定義された芳香族炭化水素基及び芳香族複素環基における置換基と同様のものが挙げられる。 R^5 の置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルコキシ基が好ましい。

R^4 は、水素または置換されていてもよいアルキル基であり、特に水素が好ましい。置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、炭素数1～16の直鎖もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。好ましくは炭素数1～12の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシルなどが挙げられる。

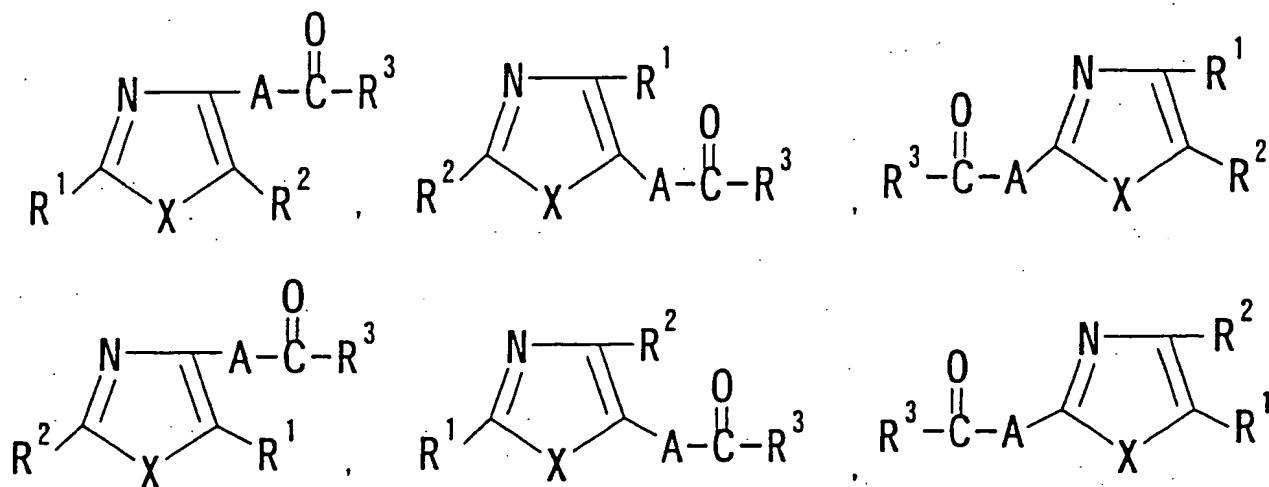
このようなアルキル基の置換基としては、例えば炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、5～6員の芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、5～6員の非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7～19のアラルキル基（ベンジル、ベンズヒドリル、トリチルなど）、炭素数1～4のアルキルもしくは炭素数2～8のアシル（例、炭素数2～8のアルカノイルなど）でモノーもしくはジ-置換されていてもよいアミノ基、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、炭素数2～8のアルカノイル基など）、炭素数1～4のアルキル基でモノーもしくはジ-置換されていてもよいカルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノーもしくはジ-置換されていてもよいスルファモイル基、エステル化されていてもよいカル

ボキシル基（例、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基など）、ヒドロキシ基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、炭素数 2～5 のアルケニルオキシ基、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7～9 のアラルキルオキシ基、炭素数 6～14 のアリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、炭素数 7～19 のアラルキルチオ基（例、ベンジルチオなど）、炭素数 6～14 のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。

10 R^6 および R^7 は前述の通り、それぞれ水素または置換されていてもよい炭化水素基である。 R^6 および R^7 の置換されていてもよい炭化水素基としては、 R^2 、 R^5 で定義された置換されていてもよい炭化水素基と同様のものが挙げられる。

15 R^6 、 R^7 が隣接する窒素原子とともに形成される含窒素複素環基としては 5～7 員環のものが挙げられ、具体的には、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1-ピペラジニル、ヘキサメチレンイミン-1-イル、オキサゾリジン-3-イル、チアゾリジン-3-イル、イミダゾリジン-3-イル、2-オキソイミダゾリジン-1-イル、2,4-ジオキソイミダゾリジン-3-イル、2,4-ジオキソオキサゾリジン-3-イル、2,4-ジオキソチアゾリジン-3-イル等が挙げられる。

20 一般式 (I) で表される化合物は、例えば次の式で表される化合物などを含む。



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

一般式 (I) で表される化合物の中でも、

- 5 R^1 がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい炭素数 1～6 のアルキル基
およびハロゲン化されていてもよい炭素数 1～6 のアルコキシ基から選ばれた置
換基 1～5 個（好ましくは 1～3 個、さらに好ましくは 1～2 個）をそれぞれ有
していてもよいフェニル、チエニル、フリルまたはピリジル（好ましくはフェニ
ルまたはチエニル、さらに好ましくはフェニル）であり、

R^2 が水素原子であり、

- 10 X が O または S であり、

A がフェニルまたはチエニル（好ましくはフェニル）であり、

R^3 が式 $-OR^5$ (R^5 は水素または炭素数 1～6 のアルキル基を示す) で表
される基（好ましくは水素）

である化合物が好ましく、とりわけ、

- 15 i) 4- [4- (4-クロロフェニル) -2-オキサゾリル] 安息
香酸、

ii) 4- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-オキ
サゾリル] 安息香酸、

- iii) 4- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-チ
20 アゾリル] 安息香酸、

iv) 4- [4- (4-トリフルオロメトキシフェニル) -2-チ

アゾリル] 安息香酸、

v) 3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-2-チアゾリル] 安息香酸、

5 vi) 3-[4-(4-エトキシフェニル)-2-チアゾリル] 安息香酸、

vii) 4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾリル] 安息香酸、

viii) 4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-チアゾリル] 安息香酸、

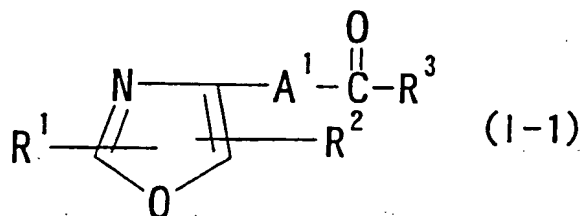
10 ix) 3-[4-(2,5-ジメチル-3-フリル)-2-チアゾリル] 安息香酸 および

x) 3-[4-(2,5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル] 安息香酸

から選ばれる少なくとも1つの化合物またはその塩が好ましい。

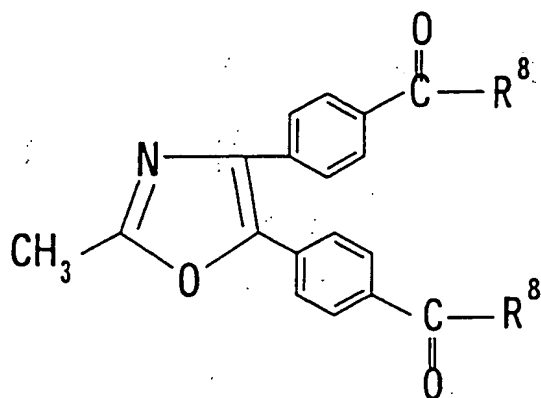
15 一般式(I)で表される化合物で表される化合物の中でも、

一般式(I-1)

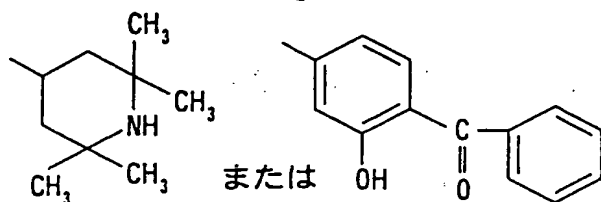


[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-\text{O}-R^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-\text{NR}^6\text{R}^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、

25 式



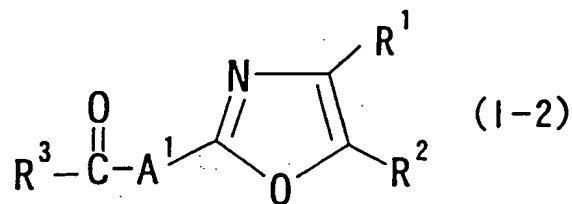
(式中、 R^8 は同時に NH_2 、 OH 、フェノキシ、 OCH_3 、



を示す)で表される化合物

5 を除く。) またはその塩；

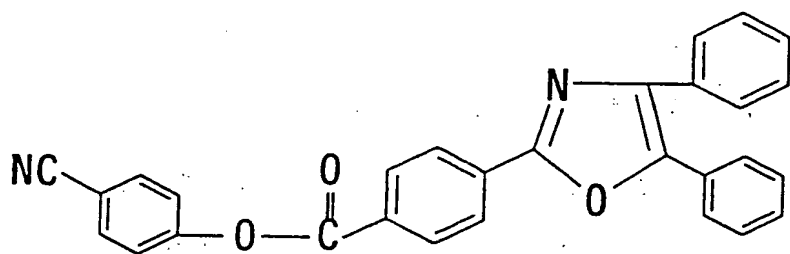
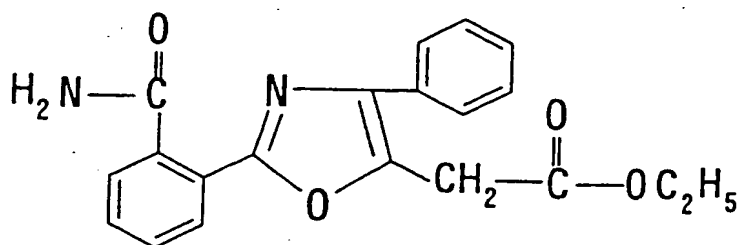
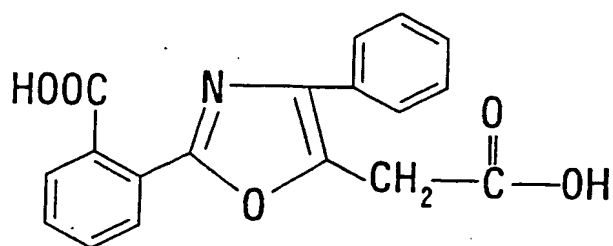
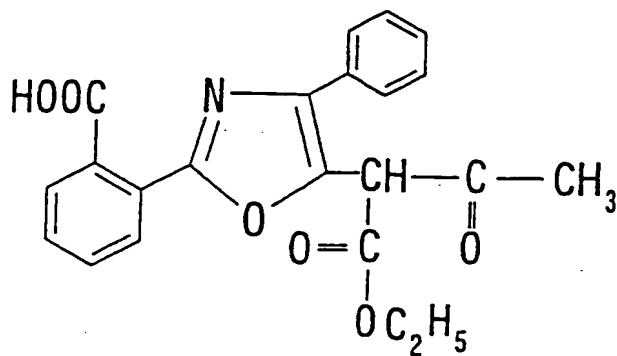
一般式 (I-2)



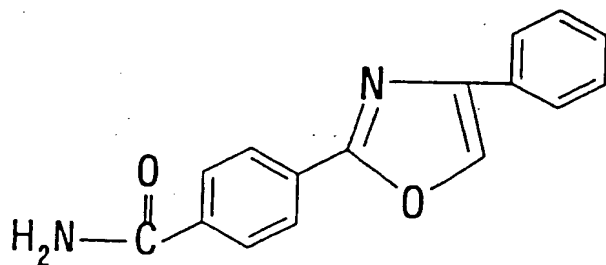
[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-O$
 10 R^5 (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、

15 式

28



および

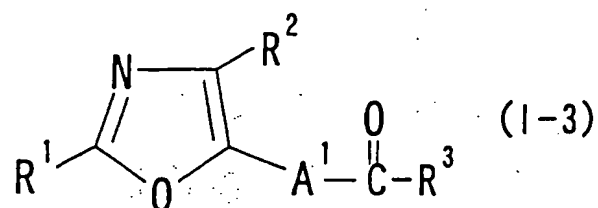


で表される化合物

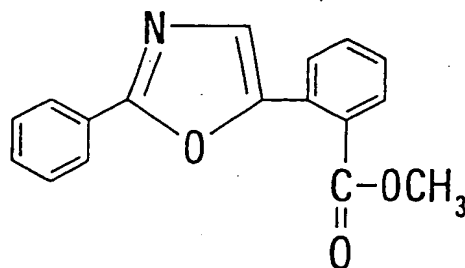
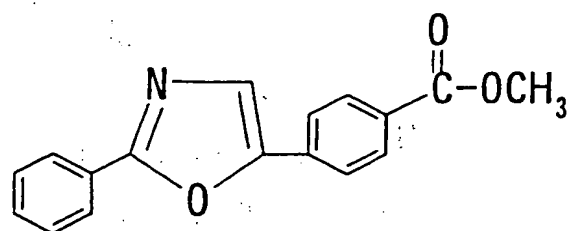
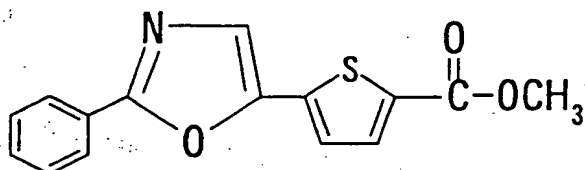
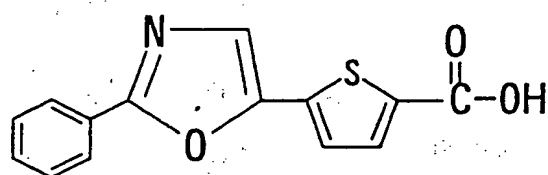
5

を除く。) またはその塩;

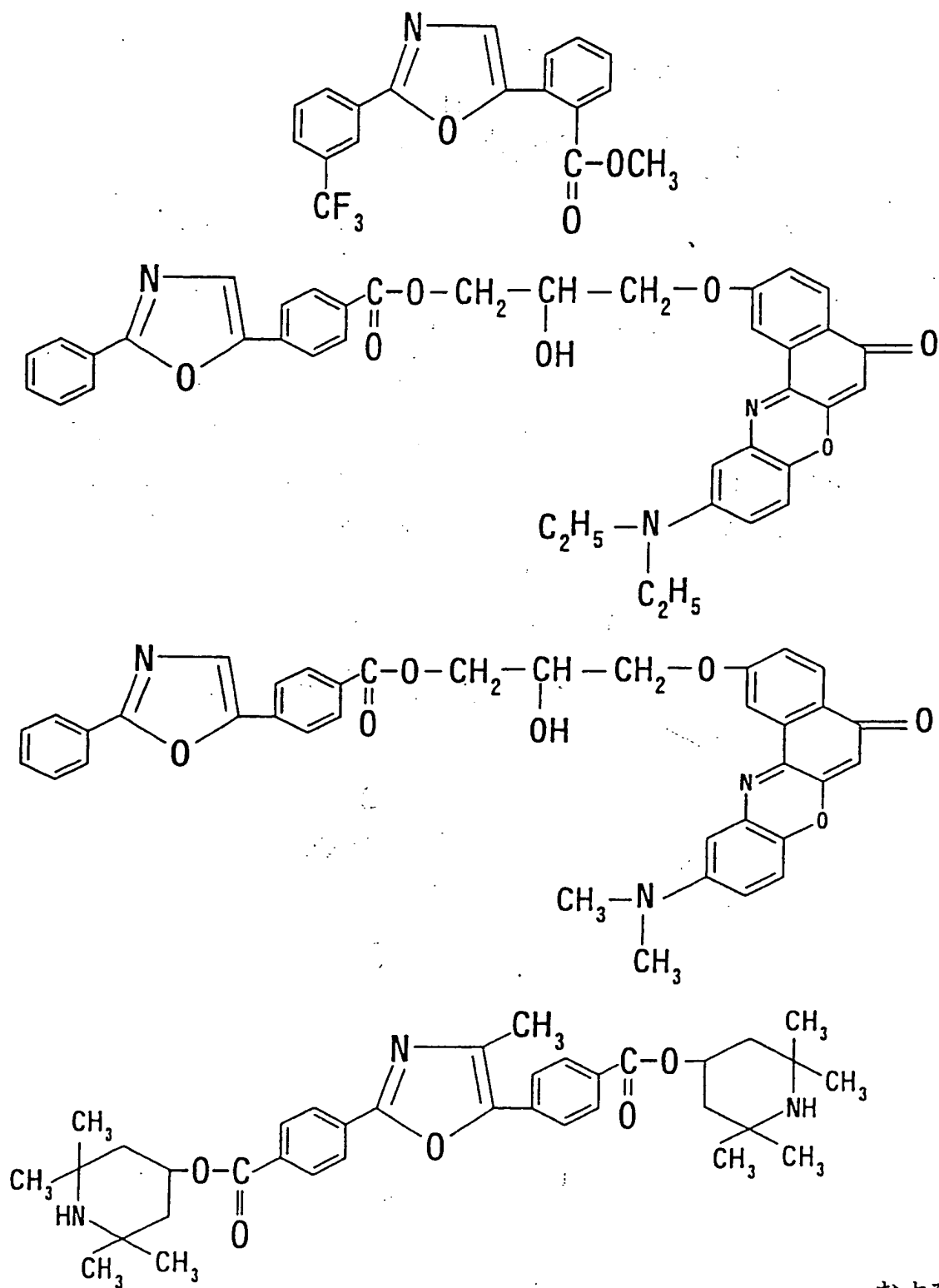
一般式 (I-3)



[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-\text{OR}^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-\text{NR}^6\text{R}^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、式

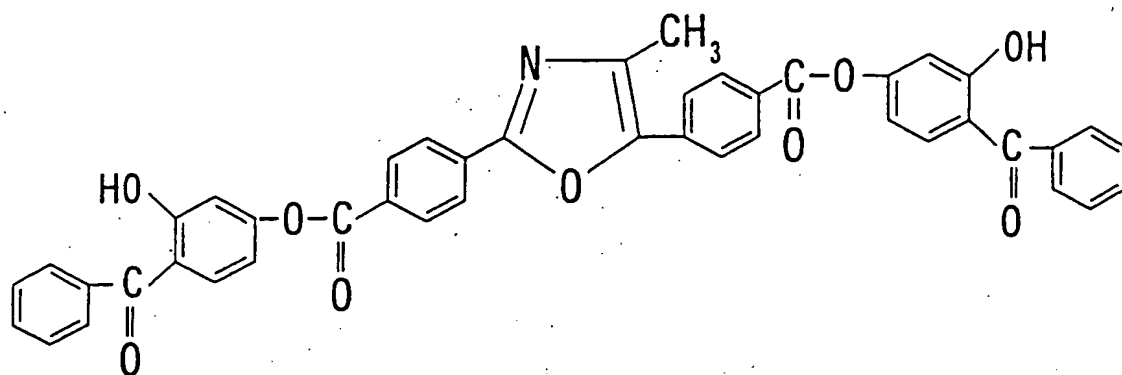


30



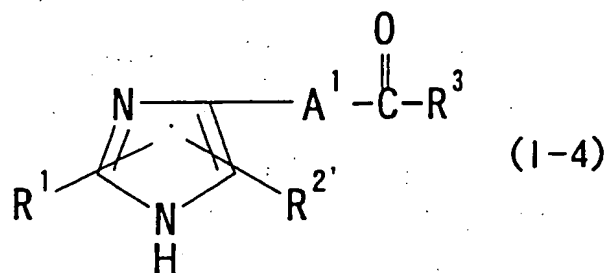
および

31

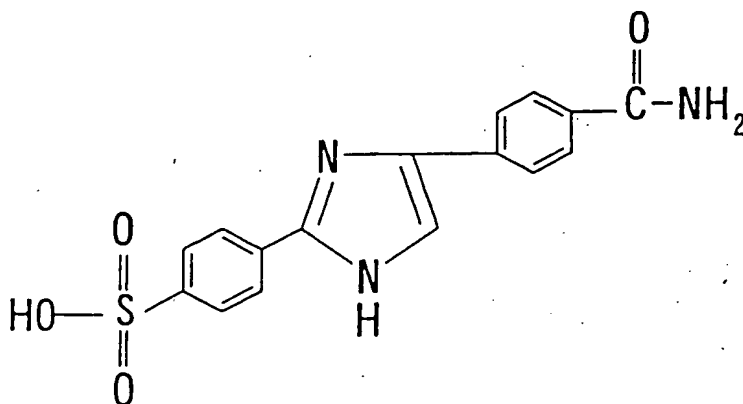


で表される化合物を除く。) またはその塩;

一般式 (I-4)

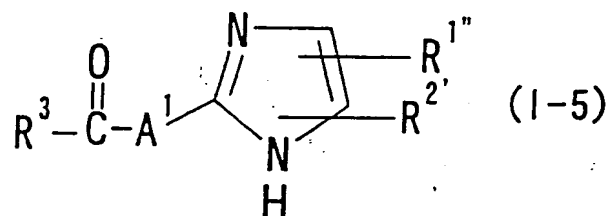


- 5 [式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を; $R^{2'}$ は水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基を; A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を; R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるイミダゾール誘導体 (但し、式
- 10

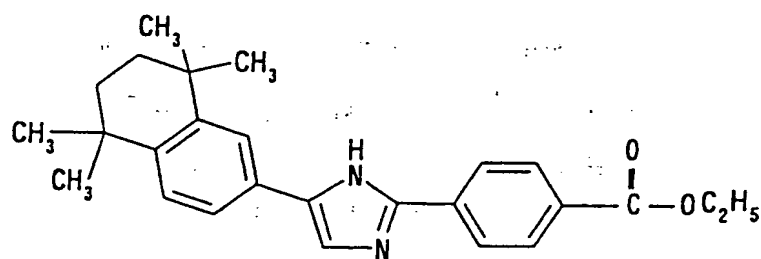
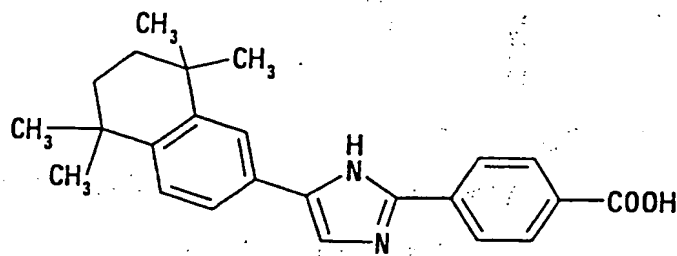


で表される化合物を除く。) またはその塩;

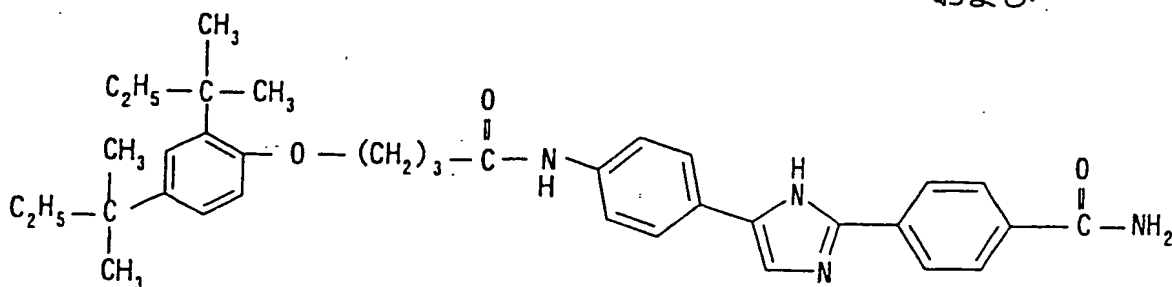
一般式 (I-5)



- 5 [式中、 $R^{1''}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； $R^{2'}$ は水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるイミダゾール誘導体 (但し、式

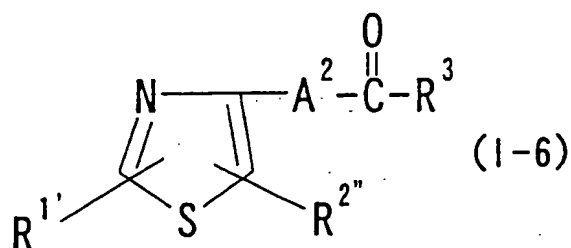


および



で表される化合物を除く。) またはその塩；

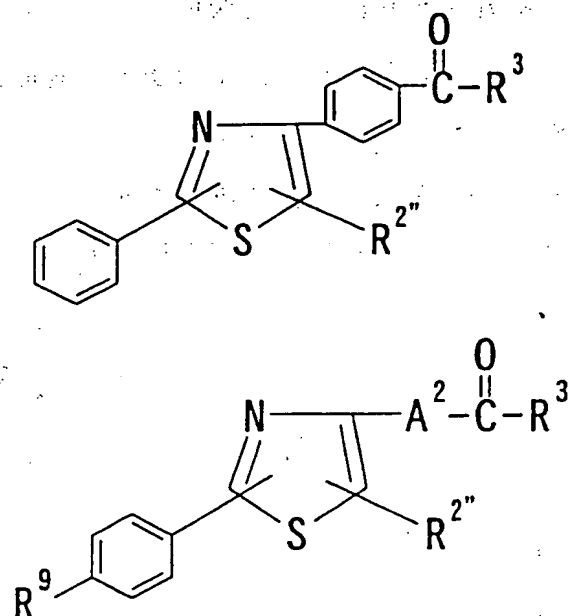
一般式 (I-6)



[式中、 $R^{1'}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； $R^{2''}$ は水素またはアルキル基を； A^2 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ

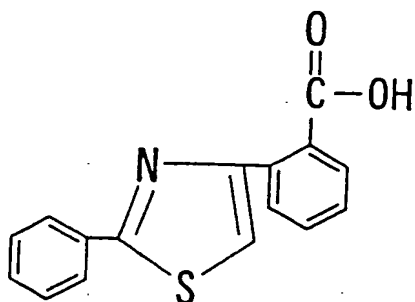
5 原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体（

10 但し、式



（式中、 R^9 はメトキシ基、メチル基、塩素、*t*-ブチル基、またはトリフルオ

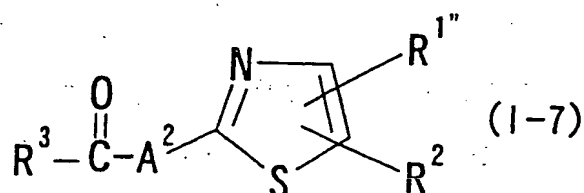
15 ロメチル基を示す）および



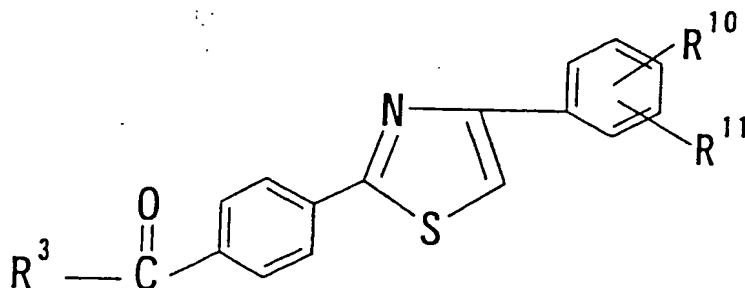
およびそのHBr塩

で表される化合物を除く) またはその塩;

一般式 (I-7)

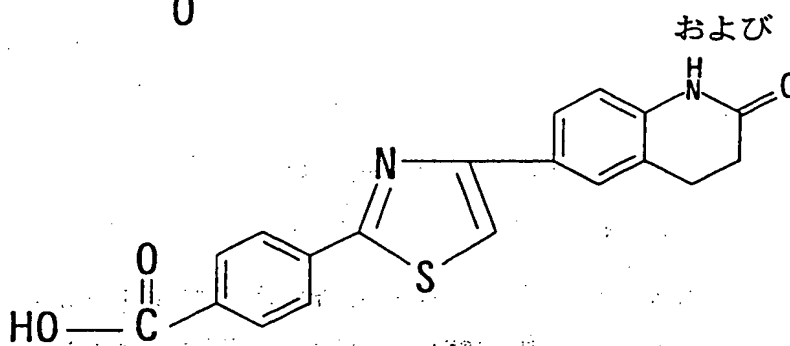
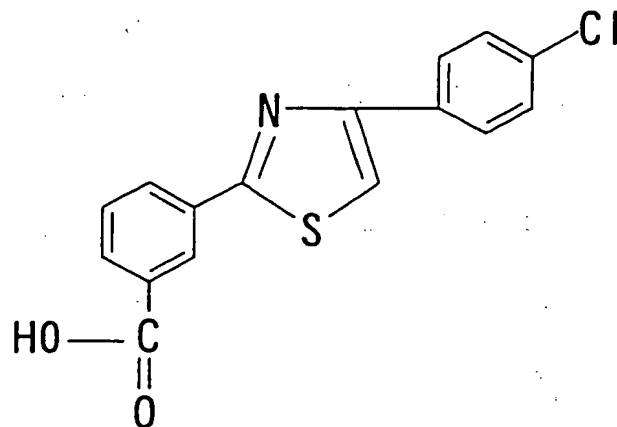


- 5 [式中、 $R^{1''}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を; R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を; A^2 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基(但し、ヘテロ原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く)を; R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。)または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なっ
- 10 て、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい)で表される基を示す]で表されるチアゾール誘導体(但し、式

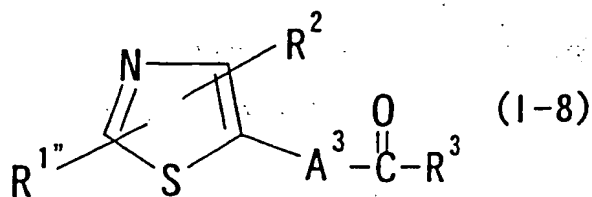


- (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同時に水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基; R^{10} は
- 15 2位または4位置換の塩素、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基; R^{10} は2位または3位置換の塩素、 R^{11} は4位置換の塩素および R^3 は水酸基またはメトキシ基; R^{10} は4位置換のフッ素、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基; R^{10} は4位置換のメトキシ基、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基ま

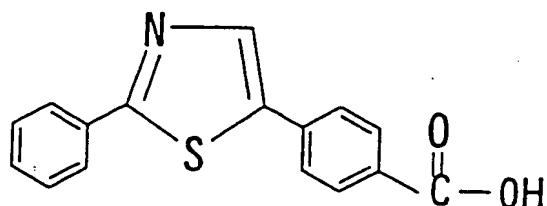
たはメトキシ基； R^{10} は3位置換の CF_3 基、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基のそれぞれの組み合わせを示す。）



- 5 で表される化合物を除く。) またはその塩；および
一般式 (I-8)



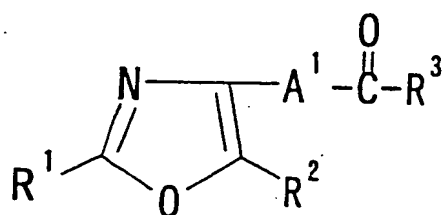
- 10 [式中、 $R^{1'}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^3 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体 (但し、式



で表される化合物を除く。) またはその塩はそれぞれ新規な化合物である。

一般式 (I-1) で表される化合物としては、

5 式



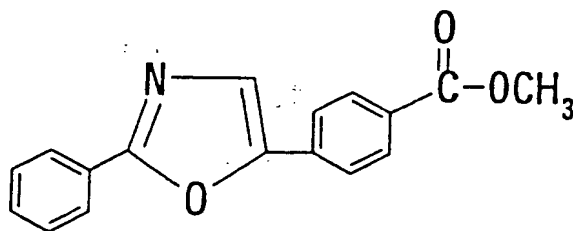
で表されるオキサゾール誘導体またはその塩が好ましい。

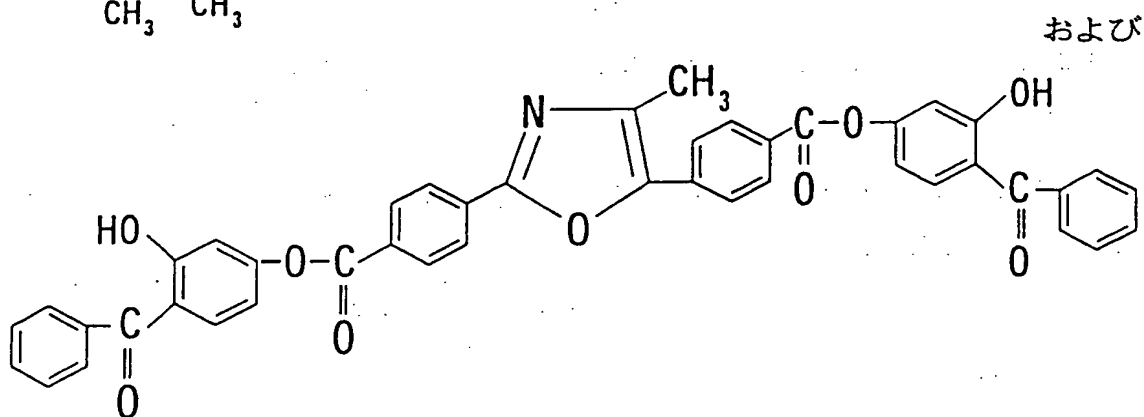
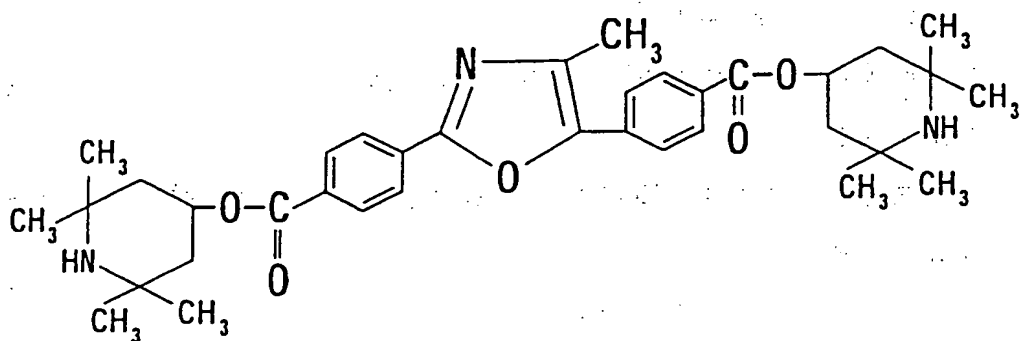
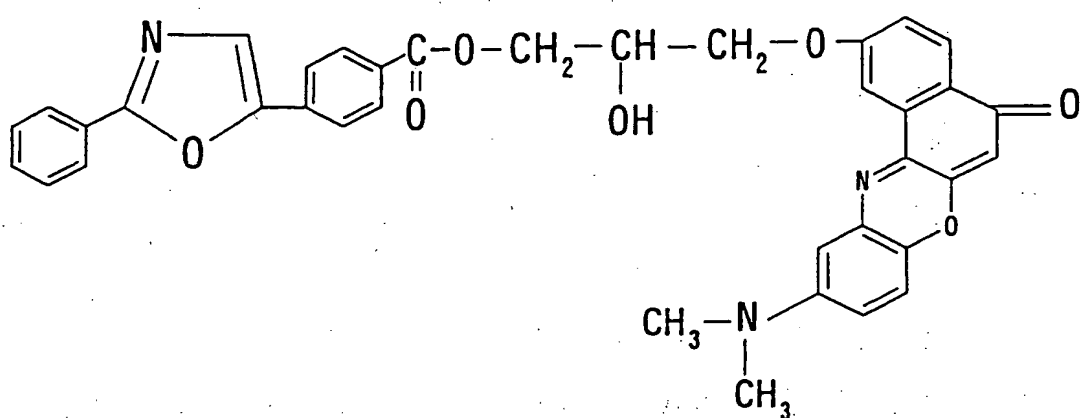
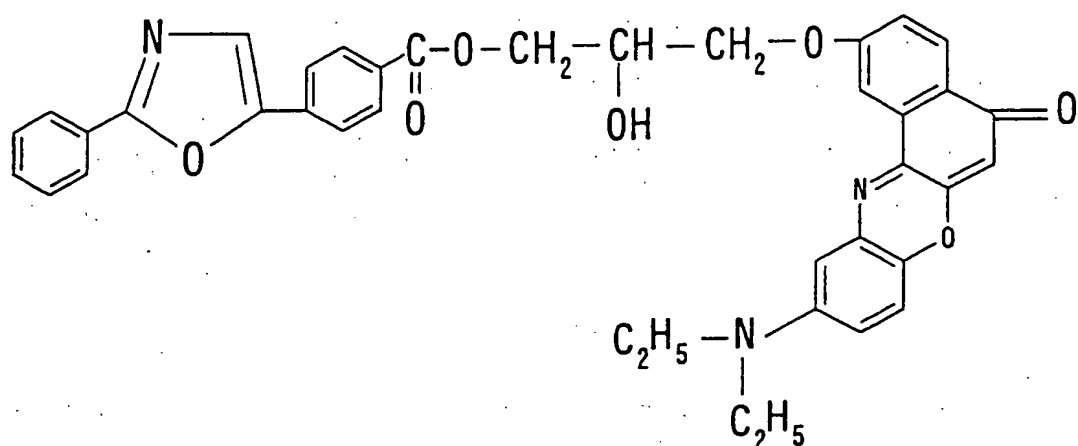
一般式 (I-2) で表される化合物としては、

10 R^2 が水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基 (またはエステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されている非芳香族炭化水素基を除く) および R^3 が式 $-OR^5$ で表される基であるオキサゾール誘導体またはその塩が好ましい。

一般式 (I-3) で表される化合物としては、

15 A^1 がメタ位またはパラ位に $-COR^3$ 基を有しているフェニル基であるオキサゾール誘導体 (但し、式





5 で表される化合物を除く。) またはその塩が好ましく、

R^3 がOHであるオキサゾール誘導体またはその塩がさらに好ましい。

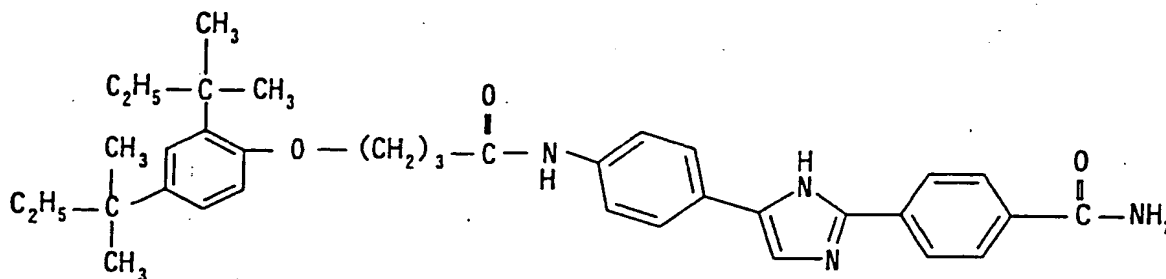
一般式 (I-4) で表される化合物としては、

R^1 が置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、スルホ基で置換されている芳香族炭化水素基を除く）であるイミダゾール誘導体またはその塩が好ましい

5 .

一般式 (I-5) で表される化合物としては、

$R^{1''}$ が置換されていてもよい芳香族炭化水素基であり、該芳香族炭化水素基が縮合環を形成していないイミダゾール誘導体（但し、式



10 で表される化合物を除く。) またはその塩が好ましく、

R^3 が式 $-OR^5$ で表される基であるイミダゾール誘導体がさらに好ましい。

一般式 (I-6) で表される化合物としては、

R^1 が少なくとも2個の置換基を有する芳香族炭化水素基であるチアゾール誘導体またはその塩；あるいは

15 R^1 がオルト位またはメタ位に置換基を有するフェニル基であるチアゾール誘導体またはその塩が好ましい。

一般式 (I-7) で表される化合物としては、

R^2 が置換されていてもよい炭化水素基であるチアゾール誘導体またはその塩；あるいは

20 $R^{1''}$ が少なくとも2個の置換基を有する芳香族炭化水素基であるチアゾール誘導体またはその塩が好ましく、

A^2 がオルト位に置換基 $-COR^3$ を有するフェニル基であるチアゾール誘導体またはその塩がさらに好ましい。

一般式 (I-8) で表される化合物としては、

25 $R^{1''}$ が置換されている芳香族炭化水素基であるチアゾール誘導体またはその塩

が好ましい。

一般式 (I) で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

- 5 無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

- 有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタ
10 ノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

- 有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フ
15 マル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

- 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば
20 アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

- 一般式 (I) で表される化合物またはその塩（以下、単に化合物 (I) と略記する）は公知方法に従い、必要に応じて薬理学的に許容し得る担体などと混合して製剤化して本発明の製剤とし、哺乳動物（例、ヒト、ウシ、ウマ、ブタ、サル
25 、イヌ、ウサギ、ネコ、ラット、マウス等）に対して、安全に投与することができる。

薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤な

どとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度
5 ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。

滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

10 結合剤の好適な例としては、例えば α 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。

15 崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

20 溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。

25 溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセ

ルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

- 等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。

緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

- 防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。

- 着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、 β -カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

- 本発明製剤は、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、点滴剤、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤等の非経口剤とし、安全に投与できる。

- 本発明製剤は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるい

は持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。

該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。

糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。

水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-3.0D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。

徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮

光剤を用いてもよい。

注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 など）、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど）、保存剤（例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど）、等張化剤（例、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖など）などと共に水性溶剤（例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等）あるいは油性溶剤（例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等）などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤（例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン等）、無痛化剤（例、ベンジルアルコール等）等の添加物を用いてもよい。

化合物（I）は、レチノイド関連受容体機能調節作用（例、レチノイド関連受容体機能活性化作用、レチノイド関連受容体機能抑制作用など；好ましくはレチノイド関連受容体機能活性化作用など）を有する。ここで、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとする DNA 結合性の転写因子であり、これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであってもよい。ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイド O 受容体（以下、ROR と略記することがある） α （GenBank Accession No. L14611）、ROR β （GenBank Accession No. L14160）、ROR γ （GenBank Accession No. U16997）；Rev-erb α （GenBank Accession No. M24898）、Rev-erb β （GenBank Accession No. L31785）；ERR α （GenBank Accession No. X51416）、ERR β （GenBank Accession No. X51417）；Ftz-FI α （GenBank Accession No. S65876）、Ftz-FI β （GenBank Accession No. M81385）；Tlx（GenBank Accession No. S77482）；GCNF（GenBank Accession No. U14666）などが挙げられる。

ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイド X 受容体（以下、RXR と略記することがある） α （GenBank Accession No. X52773）、RXR β （GenBank Accession No. M84820）、RXR γ （GenBank Accession No. U38480）；COU

P α (GenBank Accession No. X12795)、COUP β (GenBank Accession No. M64497)、COUP γ (GenBank Accession No. X12794) ; TR 2 α (GenBank Accession No. M29960)、TR 2 β (GenBank Accession No. L27586) ; または HNF 4 α (GenBank Accession No. X76930)、HNF 4 γ (GenBank Accession No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイドX受容体 (RXR α 、RXR β または RXR γ) と、レチノイドA受容体 (以下、RAR と略記することがある) α (GenBank Accession No. X06614)、RAR β (GenBank Accession No. Y00291)、RAR γ (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受容体 (以下、TR と略記することがある) α (GenBank Accession No. M24748)、TR β (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミンD受容体 (VDR) (GenBank Accession No. J03258) ; ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (以下、PPAR と略記することがある) α (GenBank Accession No. L02932)、PPAR β (PPAR δ) (GenBank Accession No. U10375)、PPAR γ (GenBank Accession No. L40904) ; LX R α (GenBank Accession No. U22662)、LX R β (GenBank Accession No. U14534) ; FXR (GenBank Accession No. U18374) ; MB 6 7 (GenBank Accession No. L29263) ; ONR (GenBank Accession No. X75163) ; および NUR α (GenBank Accession No. L13740)、NUR β (GenBank Accession No. X75918)、NUR γ (GenBank Accession No. U12767) から選ばれる1種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。

ここで、レチノイド関連受容体機能調節とは、レチノイド関連受容体の機能を活性化または抑制することを示し、レチノイド関連受容体の機能の活性化とはレチノイド関連受容体の伝達系を活性化することを示し、かかる作用を有する物質はレチノイド関連受容体リガンド、レチノイド関連受容体リガンド作用剤、レチノイド関連受容体アゴニスト、レチノイド関連受容体のコアアクティベーター (co-activator) の作用剤などとして適用することが可能であり、レチノイド関連受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスと同様のレスポンスが得られる物質であれば何れのものであってもよい。

また、レチノイド関連受容体機能の抑制とは、レチノイド関連受容体の伝達系

を抑制することを示し、かかる作用を有する物質は、レチノイド関連受容体アンタゴニストなどとして適用することが可能であり、レチノイド関連受容体にリガンドが作用することにより生じるレスポンスを抑制し得る物質であれば何れのものであってもよい。

- 5 化合物（I）は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、とりわけレチノイドX受容体（RXR α 、RXR β 、RXR γ ）およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR α 、PPAR β （PPAR δ ）、PPAR γ ）に対して優れた機能活性化作用を有し、さらにレチノイドX受容体とペルオキシソーム増殖剤応答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体、好ましくはRXR α とPPAR γ とが形成するヘテロ二量体型受容体におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して優れた機能活性化作用を有する。したがって、化合物（I）は、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドまたはレチノイドX受容体機能活性化作用剤として用いられる。
- 10

- 本発明製剤は、体重増加などの副作用がほとんどなく、血糖低下作用、血中脂
- 15 質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン感受性増強作用およびインスリン抵抗性改善作用を有し、例えばレチノイド関連受容体介在性疾患の予防・治療剤として、より具体的には、糖尿病（例、インスリン依存型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤、高脂血症（例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等）の予防・治療剤、抗肥
- 20 満剤、肥満症の予防・治療剤、インスリン感受性増強剤、インスリン抵抗性改善剤、耐糖能不全（IGT）の予防・治療剤、および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

- さらに本発明製剤は、例えば糖尿病性合併症（例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症等）、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感
- 25 染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX

、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤、食欲および食物摂取を調整するための医薬として用いることができる。

5 一般式（I）で示される化合物またはその塩は、例えば、一般式（I-1）から一般式（I-8）で示される化合物またはそれらの塩など新規化合物を含む。このような新規化合物は医薬として用いられ、例えば上記疾患に加えて、さらに炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、膵炎等）の治療及び予防薬として用いることができる。

10 本発明の製剤の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人に経口投与する場合、有効成分である本発明化合物を通常1回量として0.05～100mg/kg体重、好ましくは0.1～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

一方、非経口投与の場合は、1日1回以下の投与となる。1日当りの投与量は
15 経口投与の場合と同量でよい。

本発明製剤は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。この際、本発明製剤および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、
20 時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明製剤に用いられる化合物（I）と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、化合物（I）1重量部に対し、併用薬剤を0.01～100重量部用いれば
25 よい。

糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン感受性増強剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロジグリタゾン等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボ

ース、アカルボース、ミグリトール、エミグリトール等)、ビグアナイド剤(例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等)、あるいはスルホニルウレア剤(例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド等)やその他
5 のインスリン分泌促進剤(例、レパグリニド、セナグリニド、ミツグリニド、GLP-1等)等が挙げられる。

糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤(例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾボレスタット、ミナレスタット、フィダレスタット、SK-860、CT-112等)、神経栄養因子(例、NGF、NT-3、BDMF等)、活性酸素消去薬(例、チオクト酸等)、脳血管拡張剤(例、チオプリド、メキシレチン等)が挙げられる。
10

抗高脂血剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物(例、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、セリバスタチン等)、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物(例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シムフィブラート、クリノフィブラート等)等が挙げられる。
15

降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等)あるいはアンジオテンシンII拮抗剤(例、ロサルタン、カンデサルタン、シレキシチル、エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等)等が挙げられる。
20

抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬(例、デキスフェンフルアミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサメフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等)、脂肪パーゼ阻害薬(例、オルリスタット等)、 $\beta 3$ アゴニスト(例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085等)、ペプチド性食欲抑制薬(例、レプチン、CNTF(毛様体神経栄養因子)等)、コレシストキニンアゴニスト(例、リンチトリプト、FPL-15849等)等が挙げられる。
25

利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体(例、サリチル酸ナトリウムテオブ

ロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等)、チアジド系製剤(例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ペンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等)、抗アルドステロン製剤(例、スピロノラクトン、
5 トリアムテレン等)、炭酸脱水酵素阻害剤(例、アセタゾラミド等)、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤(例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等)、アゾセミド、イソソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

化学療法剤としては、例えばアルキル化剤(例、サイクロフォスファミド、イ
10 フォスファミド等)、代謝拮抗剤(例、メソトレキセート、5-フルオロウラシル等)、抗癌性抗生物質(例、マイトマイシン、アドリアマイシン等)、植物由来抗癌剤(例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等)、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。

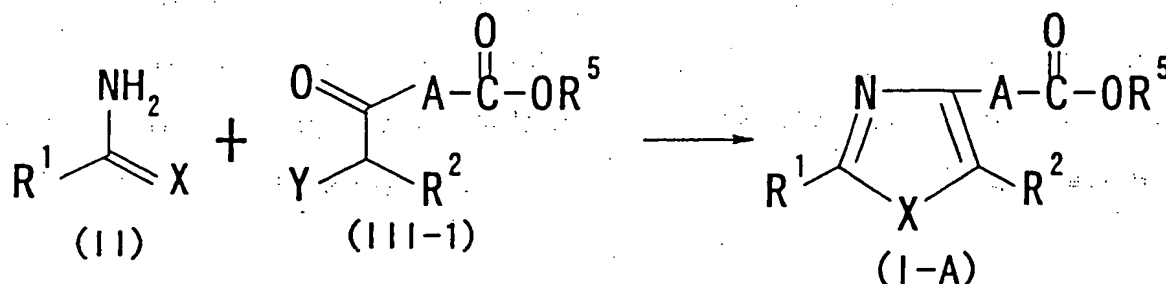
15 免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分(例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等)、免疫増強活性のある多糖類(例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等)、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン(例、インターフェロン、インターロイキン(IL)等)、コロニー刺激因子(例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等)などが挙げられ、中でもIL-1、
20 IL-2、IL-12などが好ましい。

さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤(例、インドメタシン等)〔キャンサー・リサーチ(Cancer Reseach)、第49巻、5935~5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体(例、メゲステロールアセテート)〔ジャーナル・オブ・クリ
25 ニカル・オンコロジー(Journal of Clinical Oncology)、第12巻、213~225頁、1994年〕、糖質ステロイド(例、デキサメサゾン等)、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤(文献はいずれも上記と同様)、脂肪代謝改善剤(例、エイコサペンタエン酸等)〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー(British Journal of Cancer)、第68巻、314~3

18頁、1993年)、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明製剤と併用することができる。

本発明製剤で用いられる化合物(I)は例えば次のいずれかの方法で製造できる。

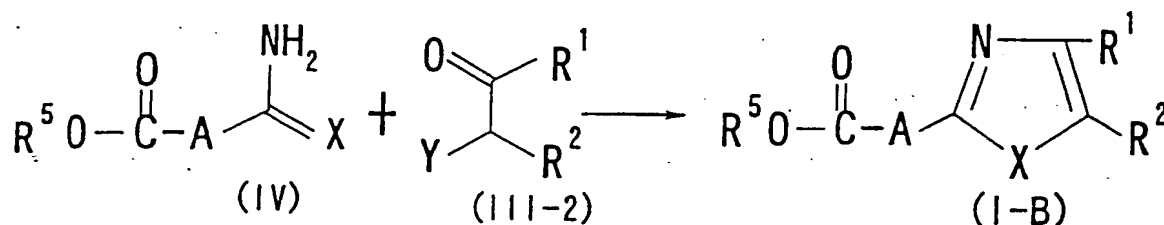
A法



[式中、Yはハロゲン原子を、他の記号は前記と同意義を示す。]

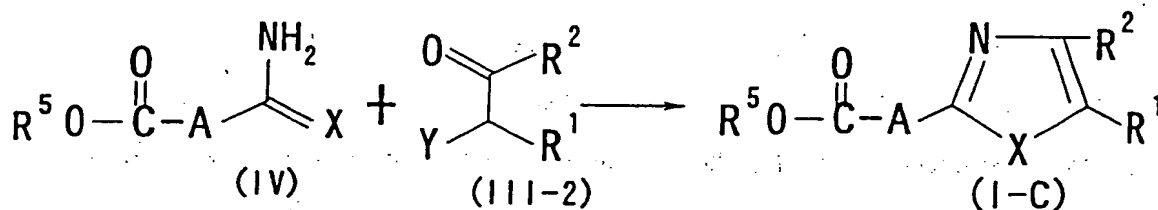
Yで示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素が挙げられる。

- 10 化合物(II)と化合物(III-1)とを縮合反応に付して目的化合物(I-A)を製造する。本反応は、無溶媒あるいは反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ピリジン、N,N-ジメチルホルムアミド、
- 15 ジメチルスルホキシド、酢酸などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。本反応は、脱酸剤として塩基を存在させてもよく、該塩基としては例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリンなどの有機アミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム
- 20 など挙げられる。これら塩基の使用量は化合物(II)に対して1~5モル当量である。反応温度は、通常約0~200℃、好ましくは30~150℃である。反応時間は、通常0.5~20時間である。このようにして得られる目的化合物(I-A)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製
- 25 することができる。

B 法

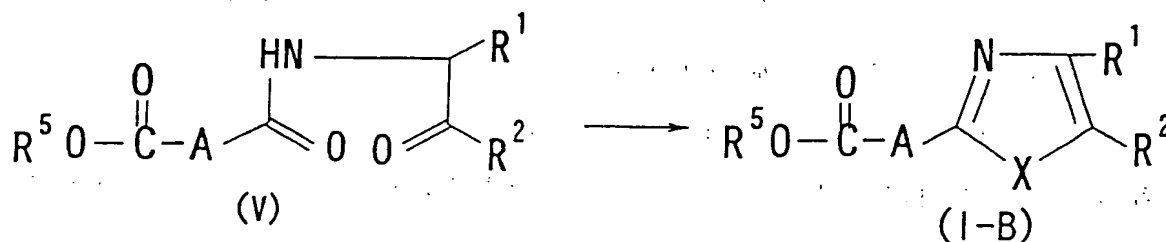
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(IV)と化合物(III-2)とを縮合反応に付して目的化合物(I-B)を製造する。本反応は、A法と同様の方法で行われる。得られる目的化合物(I-B)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

C 法

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(IV)と化合物(III-3)とを縮合反応に付して目的化合物(I-C)を製造する。本反応は、A法と同様の方法で行われる。得られる目的化合物(I-C)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

D 法

[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(V)を閉環反応に付して化合物(I-B)を製造する。本反応は、反

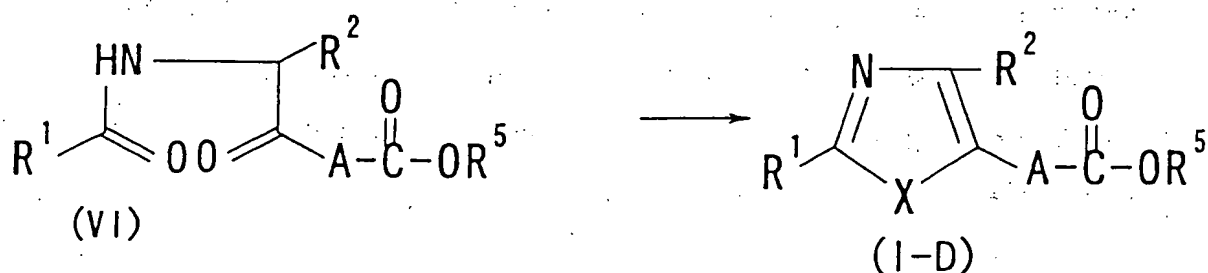
応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ピリジンなどの有機アミン類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルフォキシド類、酢酸などの有機カルボン酸などが挙げられる。これらの溶媒は、2種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

化合物(V)において、XがOの場合、本反応は脱水剤の存在下に行われる。脱水剤としては、例えば硫酸、無水酢酸、五酸化リン、オキシ塩化リンなどが挙げられる。脱水剤の使用量は、化合物(V)に対して、通常1～50モル当量であるが、場合によってはそれ以上用いてもよい。

またXがSの場合、本反応は硫化剤の存在下に行われる。硫化剤としては、例えば五硫化リン、ローソン試薬、デイビー試薬などが挙げられる。硫化剤の使用量は、化合物(V)に対して、通常約1～50モル当量である。

またXがNR⁴を示す場合、本反応はアミン(H₂NR⁴)の存在下に行われる。アミンの使用量は、化合物(V)に対して、通常約1～50モル当量であるが、場合によってはそれ以上用いてもよい。反応温度は、通常0～200℃、好ましくは30～150℃である。反応時間は、通常0.5～20時間である。このようにして得られる目的化合物(I-B)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

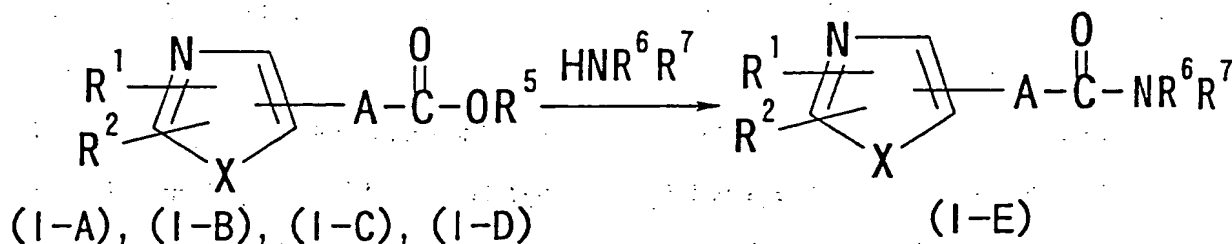
E 法



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(VI)を閉環反応に付して目的化合物(I-4)を製造する。本反応は、D法と同様の方法で行われる。得られる目的化合物(I-4)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

5 F 法



[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

目的化合物(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D) [以下(I-A~D)と略す]

をアミド化して目的化合物(I-E)を製造することができる。R⁵がアルキ

ル基を示す場合、化合物(I-A~D)とアミン誘導体(HNR⁶R⁷)との

反応は反応に悪影響を及ぼさない溶媒中あるいは無溶媒で行われる。反応

に悪影響を及ぼさない溶媒としてはメタノール、エタノールなどのアルコ

ール類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ピリジンなどの3

級アミン類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルス

ルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、2

種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は20~200℃で

0.1~20時間かけて行われる。アミン誘導体の使用量は化合物(I-A

~D)に対して過剰に用いることが好ましい。R⁵が水素原子の場合、化

合物(I-A~D)とアミン誘導体をジシクロヘキシルカルボジイミドなど

で直接縮合させる方法、あるいは化合物(I-A~D)の反応性誘導体、たと

えば酸無水物、酸ハライド(酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリドあ

るいは混合酸無水物(たとえばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸

との無水物など)などをアミン誘導体と適宜反応させる方法などが用いら

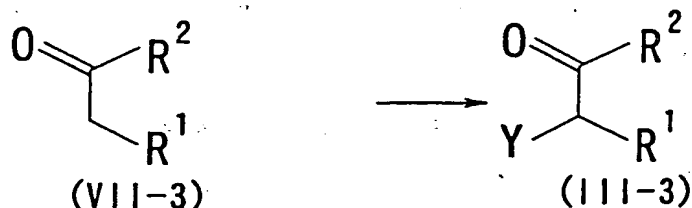
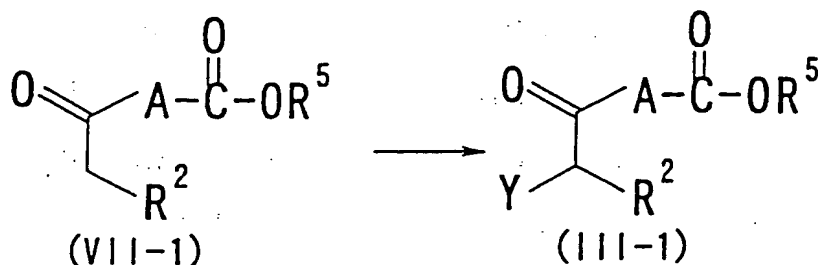
れる。これらのうち最も簡便な方法は酸ハライドあるいは混合酸無水物を

用いる方法である。酸ハライドを用いる場合、反応は塩基の存在下クロロ

ホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、水あるいはこれらの混合溶媒中で行われる。該塩基としてはトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどの3級アミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどの無機塩基などが挙げられる。アミン誘導体の使用量は化合物(I-A~D)に対して1~1.5モル当量である。反応温度は-30~100℃である。反応時間は0.5~20時間である。混合酸無水物を用いる場合、化合物(I-A~D)とクロロ炭酸エステル(たとえばクロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチルあるいはクロロ炭酸イソブチルなど)を塩基(たとえばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)の存在下に反応し、さらにアミン誘導体と反応させる。アミン誘導体の使用量は化合物(I-A~D)に対して1~1.5モル当量である。本反応はクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、テトラヒドロフランなどのエーテル類、水あるいはこれらの混合溶媒中で行われる。反応温度は-30~50℃である。反応時間は0.5~20時間である。このようにして得られる目的化合物(I-E)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

A法、B法、C法の原料化合物(III-1)、(III-2)、(III-3)は、例えば以下のG法により製造される。

G法



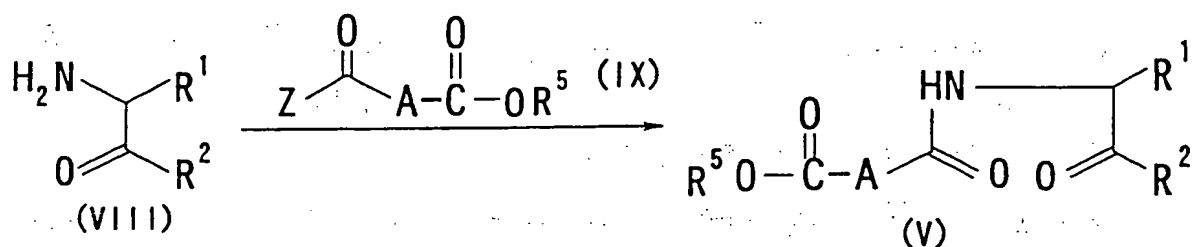
[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

- 化合物(VII-1)、(VII-2)、(VII-3)をハロゲン化して、それぞれ対応する化合物(III-1)、(III-2)、(III-3)を製造することができる。本反応は、
- 5、自体公知の方法により行うことができる。本反応は、ハロゲン化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。ハロゲン化剤としては、例えば塩素、臭素、N-クロロコハク酸イミド、N-ブromoコハク酸イミドなどが挙げられる。ハロゲン化剤の使用量は、化合物(VII-1)、(VII-2)、(VII-3)に対して、通常約1～2モル当量である。反応に悪影響
- 10、を及ぼさない溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類、酢酸などのカルボン
- 15、酸類が挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常-20～150℃、好ましくは0～100℃である。

反応時間は、通常 0.5 ～ 20 時間である。このようにして得られる化合物 (III-1)、(III-2)、(III-3) は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

- 5 D 法の原料化合物 (V) は、例えば以下の H 法により製造される。

H 法



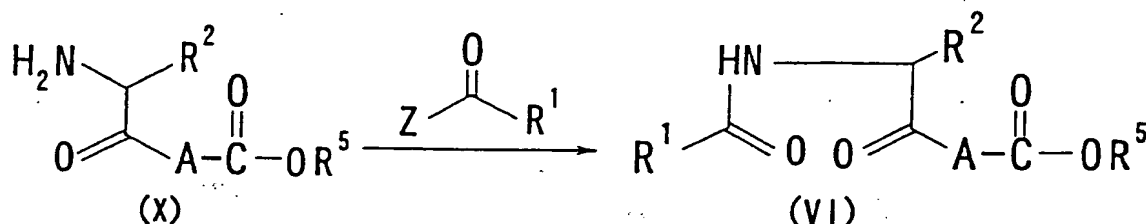
〔式中、Z は OH、あるいはハロゲン原子を、他の記号は前記と同意義を示す。〕 Z で示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素が挙げられる。

- 10 本反応は、化合物 (VIII) を化合物 (IX) でアシル化して、化合物 (V) を製造する。本アシル化反応は自体公知の方法で行うことができる。たとえば化合物 (VIII) とカルボン酸誘導体 (IX: Z=OH) を縮合剤、たとえばジシクロヘキシルカルボジイミドなどで直接縮合させる方法、あるいはその反応性誘導体、たとえば酸無水物、酸ハライド (酸クロリド、酸ブロミド)、
- 15 イミダゾリドあるいは混合酸無水物 (たとえばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など) などを化合物 (VIII) と適宜反応させる方法などが用いられる。これらのうち最も簡便な方法は酸クロリド、酸無水物を用いる方法である。酸クロリド、酸無水物を用いる場合、反応は塩基の存在下クロロホルム、ジクロロメタン、ベンゼン、トルエン、酢酸エチル、テトラヒドロフランなどの反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われ
- 20 る。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが用いられる。酸クロリド、酸無水物の使用量は化合物 (VIII) に対して 1 ～ 5 モル当量である。反応温度は、通常 -50 ～ 150
- 25 ℃、好ましくは -30 ～ 100 ℃ である。反応時間は、通常 0.5 ～ 20

時間である。このようにして得られる化合物(V)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

E法の原料化合物(VI)は、例えば以下のI法により製造される。

5 I 法

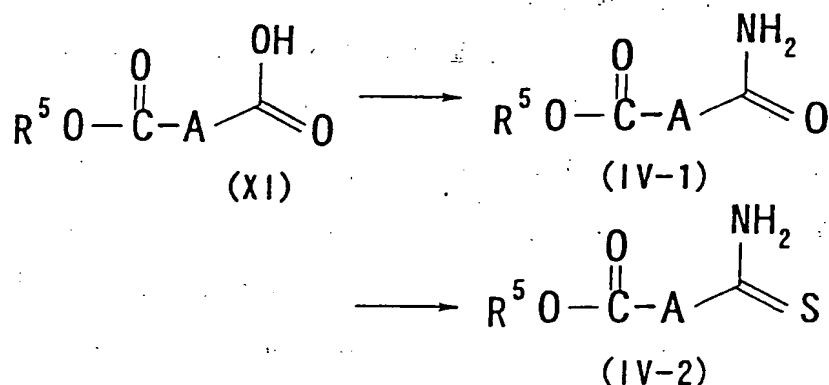


[式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(X)を開環して化合物(VI)を製造する。本反応は、H法と同様の方法で行われる。得られる化合物(VI)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

B法、C法の原料化合物(IV)は、例えば以下のJ法により製造される。

J 法



15 [式中、各記号は前記と同意義を示す。]

化合物(XI)をアミド化して化合物(IV-1)を製造する。本反応は自体公知の方法で行うことができる。例えば、化合物(XI)を反応性誘導体、例えば酸無水物、酸ハライド、(酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物(例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物)などとした後、アンモニアと適宜反応させる方法などが用いら

れる。これらのうち最も簡便な方法は酸クロリド、混合酸無水物を用いる方法である。酸クロリド、混合酸無水物を用いる場合、反応は塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N, N-ジメチルアニリンなどの3級アミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどが用いられる。溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、酢酸エチルなどのエステル類、テトラヒドロフランなどのエーテル類などが用いられる。アンモニアは気体の他、水溶液を用いてもよく、その使用量は通常約1モル当量～大過剰である。反応温度は通常-50～150℃、好ましくは-30～100℃である。反応時間は、通常0.5～20時間である。ついで化合物(IV-1)をチオカルボニル化して化合物(IV-2)を製造する。本反応は自体公知の方法で行うことができる。例えば、硫化剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。硫化剤としては、例えば、五硫化リン、ローソン試薬、デイビー試薬などが挙げられる。硫化剤の使用量は、化合物(IV-1)に対して通常1～50モル当量である。溶媒としては、例えばトルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ピリジンなどの3級アミン類、N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類、ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが用いられる。反応温度は、通常0～200℃、好ましくは約30～150℃である。反応時間は、通常0.5～20時間である。このようにして得られる化合物(IV-1)、(IV-2)は公知の分離精製手段、たとえば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

以下に参考例、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに詳細に説明する。以下の記載において、%は特記しない限り重量パーセントを示し、遺伝子操作法は、モレキュラー・クローニング[マニアティス(Maniatis)ら、コールド・ス

プリング・ハーバー・ラボラトリー (Cold Spring Harbor Laboratory)、(1989年)] に記載の方法もしくは試薬の添付プロトコールに記載の方法に従った。

5 参考例1 ヒトPPAR γ 遺伝子のクローニング

ヒトPPAR γ 遺伝子のクローニングは、心臓 cDNA (東洋紡製、商品名: QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、グリーン (Greene) らが報告 [ジーン・エクスプレッション (Gene Expr.)、1995年、4 (4-5) 巻、281-299頁] しているPPAR γ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

10 PAG-U: 5'-GTGGGTACCGAAATGACCATGGTTGACACAGAG-3' (配列番号1)

PAG-L: 5'-GGGGTCGACCAGGACTCTCTGCTAGTACAAGTC-3' (配列番号2)

を用いたPCR法により行った。

PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 \times LA PCR Buffer 2 μ l、2.5mM dNTP溶液3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ l、滅菌蒸留水10 μ lを混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 cDNA (1ng/ml) を1 μ l、10 \times LA PCR Buffer 3 μ l、2.5mM dNTP溶液1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水24.5 μ lを混合して上層混液とした。

上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70 $^{\circ}$ Cで5分間、氷中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 $^{\circ}$ Cで2分間処理した。さらに、95 $^{\circ}$ Cで15秒間、68 $^{\circ}$ Cで2分間のサイクルを35回繰り返した後、72 $^{\circ}$ Cで8分間処理した。

25 得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、PPAR γ 遺伝子を含む1.4kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hPPAR γ を得た。

参考例2 ヒトRXR α 遺伝子のクローニング

ヒトRXR α 遺伝子のクローニングは、腎臓 cDNA (東洋紡製、商品名: Q U I C K - Clone cDNA) を鋳型とし、マンゲルスドルフ・ディー・ジェイ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature)、1990年、345 (6272) 巻、224-229頁] しているRXR α 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット。

XRA-U: 5'-TTAGAATTCGACATGGACACCAAACATTCCTG-3' (配列番号3)

XRA-L: 5'-CCCCTCGAGCTAAGTCATTTGGTGCGGCGCCTC-3' (配列番号4)

を用いたPCR法により行った。

- 10 PCR反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 \times LA PCR Buffer 2 μ l、2.5mM dNTP溶液3 μ l、12.5 μ Mプライマー溶液各2.5 μ l、滅菌蒸留水10 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 cDNA (1ng / ml) を1 μ l、10 \times LA PCR Buffer 3 μ l、2.5mM dNTP溶液1 μ l、
- 15 TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水24.5 μ l を混合して上層混液とした。

- 上記した下層混液にAmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を1個添加し、70 $^{\circ}$ Cで5分間、水中で5分間処理後、上層混液を加えPCRの反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、
- 20 米国) にセットした後、95 $^{\circ}$ Cで2分間処理した。さらに、95 $^{\circ}$ Cで15秒間、68 $^{\circ}$ Cで2分間のサイクルを3.5回繰り返した後、72 $^{\circ}$ Cで8分間処理した。

得られたPCR産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、RXR α 遺伝子を含む1.4kbのDNA断片をゲルから回収した後、pT.7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド pTBT-hRXR α を得た。

25

参考例3 ヒトPPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドの作製

プラスミド pVgRXR [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の7.8kb FspI-NoI 断片と参考例2で得られたプラスミド pTBT-hRXR α のRXR α 遺伝子を含む0.9kb FspI-NoI 断片を連結し、プラスミド pVgRX

R 2 を作製した。次に、pVgR XR 2 を BstXI で切断した後、T 4 DNA ポリメラーゼ（宝酒造製）処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。

一方、参考例 1 で得られたプラスミド pTBT-hPPAR γ を Sal I で切断
5 した後、T 4 DNA ポリメラーゼ（宝酒造製）処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、1.4 kb のヒト PPAR γ 遺伝子を含む DNA 断片を得た。

両 DNA 断片を連結することにより、プラスミド pVgR XR 2-hPPAR γ を構築した。

10

参考例 4 レポータープラスミドの作製

アシル CoA オキシダーゼの PPAR 応答性エレメント (PPRE) を含む DNA 断片は、以下の 5' 末端リン酸化合成 DNA を用いて作製した。

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCCGGGAG-3' (配列番号 5)

15 PPRE-L: 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTG-3' (配列番号 6)

まず、PPRE-U、PPRE-L をアニーリングした後、プラスミド pBlueScript SK+ の SalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PPRE が 4 個タンデムに連結したプラスミド pBSS-PPRE4 を選択した。

20 HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TK プロモーター) 領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を鋳型とし、ルッコウ・ビー (Luckow, B) らが報告 [ヌクレイック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acids Res.) 1987 年、15 (13) 巻、5490 頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase)
25) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK-U: 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCATTG-3' (配列番号 7)

TK-L: 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号 8)

を用いた PCR 法により行った。

PCR 反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたホット・ス

タート (Hot Start) 法で行った。まず、 $10\times$ LA PCR Buffer $2\mu\text{l}$ 、 2.5mM dNTP 溶液 $3\mu\text{l}$ 、 $12.5\mu\text{M}$ プライマー溶液各 $2.5\mu\text{l}$ 、滅菌蒸留水 $10\mu\text{l}$ を混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を $1\mu\text{l}$ 、 $10\times$ LA PCR Buffer $3\mu\text{l}$ 、 2.5mM dNTP 溶液 $1\mu\text{l}$ 、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) $0.5\mu\text{l}$ 、滅菌蒸留水 $24.5\mu\text{l}$ を混合して上層混液とした。

上記した下層混液に AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、 70°C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、 95°C で 2 分間処理した。さらに、 95°C で 15 秒間、 68°C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、 72°C で 8 分間処理した。

得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TK プロモーターを含む 140b の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素 BglII と NcoI で切断することにより得た TK プロモーターを含む断片をプラスミド pGL3-Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] の BglII-NcoI 断片と連結してプラスミド pGL3-TK を作製した。

得られたプラスミド pGL3-TK の NheI-XhoI 断片 4.9kb とプラスミド pBSS-PPRE4 の NheI-XhoI 断片 200b を連結することにより、プラスミド pGL3-4ERPP-TK を作製した。

このプラスミド pGL3-4ERPP-TK を BamHI (宝酒造製) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化して DNA 断片を得た。

一方、pGFP-C1 (東洋紡製) を Bsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、 1.6kb の DNA 断片を得た。

両 DNA 断片を連結することにより、レポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo を構築した。

参考例5 ヒトPPAR γ 、RXR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現細胞の取得

10%ウシ胎児血清【ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国】を含むハムF12培地 (日水製薬製) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml【コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国】で生育させたCHO-K1細胞を0.5g/L トリプシン-0.2g/L EDTA (エチレンジアミン四酢酸)【ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国】処理により剥がした後、細胞をPBS (Phosphate-buffered saline)【ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国】で洗浄して遠心 (1000rpm, 5分) し、PBSで懸濁した。次に、ジーンパルサー【バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国】を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。

即ち、0.4cm ギャップのキュベットに、 8×10^6 細胞と参考例3で得られたプラスミド pVgRXR2-hPPAR γ 10 μ gと参考例4で得られたレポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo 10 μ gを加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960 μ F下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養し、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン【ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国】を500 μ g/mlとゼオシン【インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国】を250 μ g/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、 10^4 細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレート【コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国】に播種して、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。

次に、得られた形質転換株を24ウェルプレート【コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国】で培養した後、10 μ M 塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR γ :RXR α :4ERPP/CHO-K1細胞を選択した。

参考例 6

2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチルアミン塩酸塩 (1.5 g)、テレフタル酸モノメチルエステルクロリド (1.45 g) および N,N-ジメチルアセトアミド (15 ml) の混合物を、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、1 規定塩酸、水の順で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、4-[N-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキソエチル]カルバモイル]安息香酸メチル (660 mg、収率 27%) を得た。NMR (CDCl₃) δ: 3.96 (3H, s), 4.95 (1H, d, J=4.5 Hz), 7.25-7.35 (1H, m), 7.52 (2H, d, J=9 Hz), 7.9-8.05 (4H, m), 8.15 (2H, d, J=9 Hz)。

参考例 7

参考例 6 と同様にして、4-(2-アミノ-1-オキソエチル)安息香酸エチル塩酸塩と塩化 4-トリフルオロメチルベンゾイルを縮合して、4-[2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-1-オキソエチル]安息香酸エチルを得た。収率 53%。NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7 Hz), 4.43 (2H, q, J=7 Hz), 5.01 (2H, d, J=4 Hz), 7.31 (1H, brs), 7.75 (2H, d, J=8 Hz), 7.95-8.25 (6H, m)。

参考例 8

参考例 6 と同様にして、4-(2-アミノ-1-オキソエチル)安息香酸エチル塩酸塩と塩化 4-クロロベンゾイルを縮合して、4-[2-(4-クロロベンゾイルアミノ)-1-オキソエチル]安息香酸エチルを得た。収率 54%。NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (3H, t, J=7 Hz), 4.43 (2H, q, J=7 Hz), 4.99 (2H, d, J=4 Hz), 7.23 (1H, brs), 7.46 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.84 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.09 (2

H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 8.21 (2H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$).

参考例 9

4-(2-フェニル-4-チアゾリル)安息香酸エチル (1.67 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を 60~70℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、析出する結晶をろ取、水洗して、4-(2-フェニル-4-チアゾリル)安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶した。収率 94%。淡黄色プリズム晶。融点 245~248℃。

10 参考例 10

参考例 9 と同様にして、4-[2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、4-[2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 82%。淡黄色プリズム晶。融点 284~285℃。

参考例 11

参考例 9 と同様にして、4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-チアゾリル]安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 55%。黄色プリズム晶。融点 275~276℃。

参考例 12

参考例 9 と同様にして、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、3-[4-(4-クロロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 77%。淡黄色プリズム晶。融点 265~266℃。

参考例 13

参考例 9 と同様にして、4-[2-(4-クロロフェニル)-5-オキ

サゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、4-[2-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率61%。淡黄色プリズム晶。融点268~270℃。

5

実施例 1

4-カルバモイル安息香酸メチル(4.67g)、臭化4-クロロフェナシル(6.50g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)の混合物を130℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に熱エタノールを加え、ろ過した。ろ液を冷却して4-[4-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルの結晶(1.45g、収率18%)を得た。エタノールから再結晶した。淡黄色プリズム晶。融点183~184℃。

10

実施例 2

実施例1と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと臭化4-トリフルオロメチルフェナシルを反応して、4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率30%。淡黄色プリズム晶。融点182~183℃。

15

実施例 3

実施例1と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと臭化4-メトキシフェナシルを反応して、4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率18%。淡黄色プリズム晶。融点200~202℃。

20

実施例 4

実施例1と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと臭化フェナシルを反応して、4-(4-フェニル-2-オキサゾリル)安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率20%。淡黄色プリズム晶。融点175~176℃。

25

実施例 5

実施例 1 と同様にして、ベンズアミドと 4-ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、4-(2-フェニル-4-オキサゾリル)安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 29%。淡黄色プリズム晶。融点 110~112℃。

実施例 6

実施例 1 と同様にして、4-クロロベンズアミドと 4-ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、4-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 49%。淡黄色プリズム晶。融点 153~154℃。

実施例 7

実施例 1 と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと 2-ブロモアセチル-5-クロロチエニルを反応して、4-[4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 9%。淡黄色プリズム晶。融点 189~190℃。

実施例 8

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチル (450 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) およびメタノール (5 ml) の混合物を 60~70℃で 20 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1 規定塩酸を加え、析出する 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸 (273 mg、収率 64%) をろ取し、水洗した。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 283~284℃ (分解)。

実施例 9

実施例 8 と同様にして、4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸を得

た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 68%。淡黄色プリズム晶。融点 258~259℃。

実施例 10

5 実施例 8 と同様にして、4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(4-メトキシフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸を得た。アセトンから再結晶した。収率 45%。淡黄色プリズム晶。融点 286~287℃。

実施例 11

10 実施例 8 と同様にして、4-(4-フェニル-2-オキサゾリル)安息香酸メチルを加水分解して、4-(4-フェニル-2-オキサゾリル)安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 60%。淡黄色プリズム晶。融点 275~276℃。

実施例 12

15 実施例 8 と同様にして、4-(2-フェニル-4-オキサゾリル)安息香酸エチルを加水分解して、4-(2-フェニル-4-オキサゾリル)安息香酸を得た。テトラヒドロフランから再結晶した。収率 59%。淡黄色プリズム晶。融点 271~273℃。

実施例 13

20 実施例 8 と同様にして、4-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、4-[2-(4-クロロフェニル)-4-オキサゾリル]安息香酸を得た。アセトンから再結晶した。収率 16%。淡黄色プリズム晶。融点 288~289℃。

実施例 14

25 実施例 8 と同様にして、4-[4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(5-クロロ-2-チエニル)-2-オキサゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 76%。淡黄色プリズム晶。融点 300℃以上。NMR (CDCl₃) δ: 7.18 (1H, d, J=4Hz), 7.40 (1H, d, J=4Hz), 8.1

2 (4H, s), 8.73 (1H, s).

実施例 15

4-カルバモイル安息香酸メチル (896 mg)、臭化 2-トリフルオ
ロメチルフェナシル (2.22 g) および N, N-ジメチルホルムアミ
ド (5 ml) の混合物を 130℃ で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に熱
エタノールを加え、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を
濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エ
チル-ヘキサン溶出部から、4-[4-(2-トリフルオロメチルフェ
ニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを油状物として得た。この
油状物をテトラヒドロフラン (10 ml) とエタノール (10 ml) の
混合液に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えて
加水分解した。反応混合物に 1 規定塩酸を加えて中和し、析出した結晶
をろ取した。アセトン-ヘキサンから再結晶して、4-[4-(2-トリ
フルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸 (203 mg、
収率 12%) を得た。無色プリズム晶。融点 264~265℃。

実施例 16

実施例 1 と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと臭化 3-トリ
フルオロメチルフェナシルを反応して、4-[4-(3-トリフルオ
ロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを得た。エタ
ノールから再結晶した。収率 21%。淡黄色プリズム晶。融点 134~
135℃。

実施例 17

実施例 1 と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと臭化 3, 5-
ビス(トリフルオロメチル)フェナシルを反応して、4-[4-[3,
5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-2-オキサゾリル]安
息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 24%。淡黄色
プリズム晶。融点 180~181℃。

実施例 18

実施例 1 と同様にして、4-カルバモイル安息香酸メチルと臭化 4-ジ

フルオロメトキシフェナシルを反応して、4-[4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率21%。淡黄色プリズム晶。融点160~161℃。

5 実施例 19

実施例1と同様にして、4-トリフルオロメチルベンズアミドと4-ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率21%。淡黄色プリズム晶。融点168~170℃。

10 実施例 20

実施例1と同様にして、3-トリフルオロメチルベンズアミドと4-ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、4-[2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率22%。淡黄色プリズム晶。融点132~133℃。

15 実施例 21

実施例1と同様にして、3-カルバモイル安息香酸メチルと臭化4-トリフルオロメチルフェナシルを反応して、3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率30%。淡黄色プリズム晶。融点151~152℃。

20 実施例 22

実施例8と同様にして、4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率59%。淡黄色プリズム晶。融点253~254℃。

25 実施例 23

実施例 8 と同様にして、4-〔4-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-2-オキサゾリル〕安息香酸メチルを加水分解して、4-〔4-〔3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル〕-2-オキサゾリル〕安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 71%。淡黄色プリズム晶。融点 277~279℃。

実施例 24

実施例 8 と同様にして、4-〔4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-オキサゾリル〕安息香酸メチルを加水分解して、4-〔4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-オキサゾリル〕安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 73%。淡黄色プリズム晶。融点 261~262℃。

実施例 25

実施例 8 と同様にして、4-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル〕安息香酸エチルを加水分解して、4-〔2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル〕安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 73%。淡黄色プリズム晶。融点 294~295℃。

実施例 26

実施例 8 と同様にして、4-〔2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル〕安息香酸エチルを加水分解して、4-〔2-(3-トリフルオロメチルフェニル)-4-オキサゾリル〕安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 70%。淡黄色プリズム晶。融点 268~269℃。

実施例 27

実施例 8 と同様にして、3-〔4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル〕安息香酸メチルを加水分解して、3-〔4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル〕安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 65%。無色プリズム晶。融点 206~208℃。

実施例 28

4-チオカルバモイル安息香酸メチル (1.56 g)、臭化4-ジフル
オロメトキシフェナシル (2.65 g) およびエタノール (15 ml)
の混合物を 80~90℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を冷却し、析
出した結晶をろ取し、4-[4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)
-2-チアゾリル]安息香酸メチル (2.00 g、収率 69%) を得た。
エタノールから再結晶し、淡黄色プリズム晶。融点 146~148℃。

実施例 29

実施例 28 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化
4-クロロフェナシルを反応して、4-[4-(4-クロロフェニル)
-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。
収率 70%。淡黄色プリズム晶。融点 186~187℃。

実施例 30

実施例 28 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと 2-
ブromoアセチル-5-クロロチエニルを反応して、4-[4-(5-ク
ロロ-2-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタ
ノールから再結晶した。収率 71%。淡黄色プリズム晶。融点 171~
172℃。

実施例 31

実施例 28 と同様にして、チオニコチンアミドと 4-ブromoアセチル安
息香酸エチルを反応して、4-[2-(3-ピリジル)-4-チアゾリ
ル]安息香酸エチル臭化水素酸塩を得た。エタノールから再結晶した。
収率 67%。淡黄色プリズム晶。融点 234~236℃。

実施例 32

実施例 28 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化
4-トリフルオロメチルフェナシルを反応して、4-[4-(4-トリ
フルオロメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。
エタノールから再結晶した。収率 61%。無色プリズム晶。融点 156

～158℃。

実施例 3 3

実施例 2 8 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化
4-メチルフェナシルを反応して、4-[4-(4-メチルフェニル)
5 -2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。
収率 61%。淡黄色プリズム晶。融点 185～187℃。

実施例 3 4

実施例 2 8 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと 3-
10 ブロモアセチルピリジン臭化水素酸塩を反応して、4-[4-(3-ピ
リジル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル臭化水素酸塩を得た。エタ
ノールから再結晶した。収率 80%。淡黄色プリズム晶。融点 241～
242℃。

実施例 3 5

実施例 2 8 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと 4-
15 ブロモアセチルピリジン臭化水素酸塩を反応して、4-[4-(4-ピ
リジル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル臭化水素酸塩を得た。エタ
ノールから再結晶した。収率 66%。淡黄色プリズム晶。融点 238～
240℃。

実施例 3 6

20 実施例 2 8 と同様にして、チオイソニコチンアミドと 4-ブロモアセチ
ル安息香酸エチルを反応して、4-[2-(4-ピリジル)-4-チア
ゾリル]安息香酸エチル臭化水素酸塩を得た。エタノールから再結晶し
た。収率 67%。淡黄色プリズム晶。融点 248～250℃。

実施例 3 7

25 4-チオカルバモイル安息香酸メチル (1.00 g)、臭化 2-トリフ
ルオロメチルフェナシル (1.50 g) および N, N-ジメチルホルム
アミド (3 ml) の混合物を 120～130℃で 3 時間かき混ぜた。反
応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、シリカゲルカラムクロマ
トグラフィーに付した。酢酸エチル-ヘキサン (1:4, v/v) 溶出

部から4-[4-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル(1.01g、収率5.4%)を得た。ヘキサン-トルエンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点122~123℃。

実施例38

- 5 実施例28と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと2-ブロモアセチルピリジン臭化水素酸塩を反応して、4-[4-(2-ピリジル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル臭化水素酸塩を得た。エタノールから再結晶した。収率80%。淡黄色プリズム晶。融点243~244℃。

10 実施例39

実施例28と同様にして、4-クロロチオベンズアミドと5-ブロモアセチル-2-チエニルカルボン酸エチルを反応して、5-[2-(4-クロロフェニル)-4-チアゾリル]-2-チエニルカルボン酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率51%。淡黄色プリズム晶。
15 融点234~236℃。

実施例40

- 実施例28と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化3-トリフルオロメトキシフェナシルを反応して、4-[4-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率49%。淡黄色プリズム晶。融点132~134℃。
20

実施例41

- 実施例28と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化4-トリフルオロメトキシフェナシルを反応して、4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率60%。淡黄色プリズム晶。融点138~139℃。
25

実施例42

実施例28と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化

2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェナシルを反応して、4-[4-(2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率60%。淡黄色プリズム晶。融点141~142℃。

5 実施例43

実施例28と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化3-クロロフェナシルを反応して、4-[4-(3-クロロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率72%。淡黄色プリズム晶。融点150~151℃。

10 実施例44

実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化4-トリフルオロメチルフェナシルを反応して、3-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率74%。無色プリズム晶。融点142~143℃。

15 ~143℃。

実施例45

実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化3-トリフルオロメチルフェナシルを反応して、3-[4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。

20 エタノールから再結晶した。収率72%。無色プリズム晶。融点105~106℃。

実施例46

実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化2, 4-ジフルオロフェナシルを反応して、3-[4-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率69%。淡黄色プリズム晶。融点121~122℃。

25

実施例47

実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化

4-メトキシフェナシルを反応して、3-[4-(4-メトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率74%。淡黄色プリズム晶。融点108~109℃。

実施例48

- 5 実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化3,4-ジフルオロフェナシルを反応して、3-[4-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率70%。無色プリズム晶。融点147~148℃。

10 実施例49

- 実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸エチルと3-ブロモアセチル-2,5-ジメチルフランを反応して、3-[4-(2,5-ジメチル-3-フリル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率16%。淡黄色プリズム晶。融点100~101℃

15 実施例50

- 実施例28と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化3-トリフルオロメトキシフェナシルを反応して、3-[4-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率34%。無色プリズム晶。融点84~85℃。

実施例51

- 4-[4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル(1.00g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(6ml)、テトラヒドロフラン(10ml)およびメタノール(10ml)の混合物を60~70℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸を加え、析出する4-[4-(4-ジフルオロメトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸をろ取し、水洗した。アセトン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶(610mg、収率64%)を得

た。融点 252 ~ 253 °C。

実施例 5 2

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (4 - クロロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-エタノールから再結晶した。収率 66 %。淡黄色プリズム晶。融点 284 ~ 285 °C。

実施例 5 3

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (5 - クロロ-2 - チエニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (5 - クロロ-2 - チエニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 63 %。淡黄色プリズム晶。融点 283 ~ 284 °C。

実施例 5 4

実施例 5 1 と同様にして、4 - [2 - (3 - ピリジル) - 4 - チアゾリル] 安息香酸エチル臭化水素酸塩を加水分解して 4 - [2 - (3 - ピリジル) - 4 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 81 %。淡黄色プリズム晶。融点 > 300 °C。NMR (DMSO- d_6) δ : 7.59 (1H, dd, J = 8.5 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.4 - 8.5 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, dd, J = 5, 2 Hz), 9.24 (1H, d, J = 2 Hz)。

実施例 5 5

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 81 %。無色プリズム晶。融点 164 ~ 165 °C。

実施例 5 6

実施例 5 1 と同様にして、4-[4-(4-メチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して4-[4-(4-メチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 83%。無色プリズム晶。融点 289~290℃。

実施例 5 7

実施例 5 1 と同様にして、4-[4-(3-ピリジル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル臭化水素酸塩を加水分解して、4-[4-(3-ピリジル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 65%。淡黄色プリズム晶。融点 303~304℃。

実施例 5 8

実施例 5 1 と同様にして、4-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル臭化水素酸塩を加水分解して、4-[4-(4-ピリジル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。N,N-ジメチルホルムアミド-水から再結晶した。収率 12%。淡黄色プリズム晶。融点 > 300℃。NMR (DMSO-d₆) δ: 8.02 (2H, d, J=5.5 Hz), 8.10 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.18 (2H, d, J=8.5 Hz), 8.61 (1H, s), 8.69 (2H, d, J=5.5 Hz)。

実施例 5 9

実施例 5 1 と同様にして、4-[2-(4-ピリジル)-4-チアゾリル]安息香酸エチル臭化水素酸塩を加水分解して、4-[2-(4-ピリジル)-4-チアゾリル]安息香酸を得た。N,N-ジメチルホルムアミド-水から再結晶した。収率 51%。淡黄色プリズム晶。融点 > 300℃。NMR (DMSO-d₆) δ: 7.95-8.15 (4H, m), 8.15-8.30 (2H, m), 8.54 (1H, s), 8.7-8.9 (2H, m)。

実施例 6 0

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。
5 。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 6 8 %。無色プリズム晶。融点 2 2 5 ~ 2 2 7 °C。

実施例 6 1

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (2 - ピリジル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチル臭化水素酸塩を加水分解して 4 - [4 - (2 - ピリ
10 ジル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 6 7 %。淡黄色プリズム晶。融点 > 3 0 0 °C。NMR (DMSO-d₆) δ : 7 . 3 5 - 7 . 4 5 (1 H, m), 7 . 9 - 8 . 0 5 (1 H, m), 8 . 1 0 (2 H, d, J = 8 . 5 H z), 8 . 1 9 (2 H, d, J = 8 . 5 H z), 8 . 4 3 (1 H
15 , s), 8 . 6 7 (1 H, d, J = 4 . 5 H z)。

実施例 6 2

実施例 5 1 と同様にして、5 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - チアゾリル] - 2 - チエニルカルボン酸エチルを加水分解して 5 - [2 - (4 - クロロフェニル) - 4 - チアゾリル] - 2 - チエニルカルボン
20 酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 7 4 %。淡黄色プリズム晶。融点 2 7 3 ~ 2 7 4 °C。

実施例 6 3

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸
25 を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 5 7 %。無色プリズム晶。融点 2 3 3 ~ 2 3 4 °C。

実施例 6 4

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェ

ニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。収率 70 %。淡黄色プリズム晶。融点 245 ~ 246 °C。

5 実施例 6 5

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (2, 3, 4, 5, 6 - ペンタフルオロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。収率 70 %。無色プリズム晶。融点 273 ~ 274 °C。

10 実施例 6 6

実施例 5 1 と同様にして、4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (3 - クロロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン - イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 75 %。無色プリズム晶。融点 258 ~ 259 °C。

15 実施例 6 7

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、3 - [4 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。収率 62 %。無色プリズム晶。融点 230 ~ 231 °C。

20 実施例 6 8

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、3 - [4 - (3 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。収率 84 %。無色プリズム晶。融点 229 ~ 230 °C。

25 実施例 6 9

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (2 , 4 - ジフルオロフェニル)
- 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、3 - [4 - (2 ,
4 - ジフルオロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセト
ン-ヘキサンから再結晶した。収率 7 4 %。無色プリズム晶。融点 2 5
5 ~ 2 5 6 °C。

実施例 7 0

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (4 - メトキシフェニル) - 2 -
チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、3 - [4 - (4 - メトキ
シフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン-ヘキサン
から再結晶した。収率 8 2 %。無色プリズム晶。融点 2 3 6 ~ 2 3 8 °C

実施例 7 1

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル)
- 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、3 - [4 - (3 ,
4 - ジフルオロフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセト
ン-ヘキサンから再結晶した。収率 8 2 %。無色プリズム晶。融点 2 5
5 ~ 2 5 6 °C。

実施例 7 2

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (2 , 5 - ジメチル-3-フリル
) - 2 - チアゾリル] 安息香酸エチルを加水分解して、3 - [4 - (2
, 5 - ジメチル-3-フリル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。ア
セトン-ヘキサンから再結晶した。収率 5 9 %。淡黄色プリズム晶。融
点 1 7 4 ~ 1 7 5 °C

実施例 7 3

実施例 5 1 と同様にして、3 - [4 - (3 - トリフルオロメトキシフェ
ニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、3 - [4 -
(3 - トリフルオロメトキシフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を
得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 7 3 %。無色プリズム
晶。融点 1 8 2 ~ 1 8 3 °C。

実施例 7 4

3-チオカルバモイル安息香酸エチル (2.09 g)、臭化3,4-ジメチルフェナシル (2.67 g) およびエタノール (15 ml) の混合物を 80~90℃ で1時間かき混ぜた。反応混合物を冷却し、析出した
5 結晶をろ取し、3-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチル (2.25 g、収率67%) を得た。エタノールから再結晶し、無色プリズム晶。融点 114~115℃。

実施例 7 5

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化
10 4-ブロモフェナシルを反応して、4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率73%。無色プリズム晶。融点 206~207℃。

実施例 7 6

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化
15 3,4-ジメチルフェナシルを反応して、3-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率83%。無色プリズム晶。融点 147~148℃。

実施例 7 7

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと3-
20 ブロモアセチル-2,5-ジメチルフランを反応して、4-[4-(2,5-ジメチル-3-フリル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率36%。淡黄色プリズム晶。融点 103~105℃。

実施例 7 8

実施例 7 4 と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸エチルと3-
25 ブロモアセチル-2,5-ジメチルチエニルを反応して、3-[4-(2,5-ジメチル-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率61%。淡黄色プリズム晶。融点 115~116℃。

実施例 7 9

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと 3-
ブロモアセチル-2, 5-ジメチルチエニルを反応して、4-[4-(
2, 5-ジメチル-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル
5 を得た。エタノールから再結晶した。収率 64%。淡黄色プリズム晶。
融点 109~110℃。

実施例 8 0

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと 3-
ブロモアセチル-2, 5-ジクロロチエニルを反応して、4-[4-(
10 2, 5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチル
を得た。エタノールから再結晶した。収率 74%。淡黄色プリズム晶。
融点 149~150℃。

実施例 8 1

実施例 7 4 と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸エチルと 3-
15 ブロモアセチル-2, 5-ジクロロチエニルを反応して、3-[4-(
2, 5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチル
を得た。エタノールから再結晶した。収率 83%。淡黄色プリズム晶。
融点 125~126℃。

実施例 8 2

20 実施例 7 4 と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸エチルと臭化
4-エトキシフェナシルを反応して、3-[4-(4-エトキシフェニ
ル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶
した。収率 59%。淡黄色プリズム晶。融点 108~110℃。

実施例 8 3

25 実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化
4-エトキシフェナシルを反応して、3-[4-(4-エトキシフェニ
ル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶
した。収率 80%。淡黄色プリズム晶を得た。融点 192~193℃。

実施例 8 4

実施例 7 4 と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸エチルと臭化 4-*t*-ブチルフェナシルを反応して、3-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 37%。淡黄色プリズム晶。融点 96~97℃。

5 実施例 8 5

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化 4-*t*-ブチルフェナシルを反応して、4-[4-(4-*t*-ブチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 68%。淡黄色プリズム晶。融点 154~155℃。

10 実施例 8 6

実施例 7 4 と同様にして、3-チオカルバモイル安息香酸エチルと臭化 4-イソプロピルフェナシルを反応して、3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 46%。淡黄色プリズム晶。融点 91~92℃。

15 実施例 8 7

実施例 7 4 と同様にして、4-チオカルバモイル安息香酸メチルと臭化 4-イソプロピルフェナシルを反応して、4-[4-(4-イソプロピルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 50%。淡黄色プリズム晶。融点 134~135℃

20 。

実施例 8 8

3-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチル (1.25 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml)、テトラヒドロフラン (10 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を 60~70℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ、析出する結晶をろ取、水洗した。アセトン-ヘキサンから再結晶して、3-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸 (825 mg、収率 72%) を得た。無色プリズム晶。融点 235~236℃。

実施例 8 9

実施例 8 8 と同様にして、4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(4-ブロモフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 51%。無色プリズム晶。融点 $> 300^{\circ}\text{C}$ 。NMR (DMSO- d_6) δ : 7.67 (2H, d, $J=9\text{ Hz}$), 8.0-8.2 (6H, m), 8.32 (1H, s)。

実施例 9 0

実施例 8 8 と同様にして、4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(3,4-ジメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 83%。淡黄色プリズム晶。融点 $261 \sim 262^{\circ}\text{C}$ 。

実施例 9 1

実施例 8 8 と同様にして、4-[4-(2,5-ジメチル-3-フリル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(2,5-ジメチル-3-フリル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 63%。淡黄色プリズム晶。融点 $264 \sim 265^{\circ}\text{C}$ 。

20 実施例 9 2

実施例 8 8 と同様にして、3-[4-(2,5-ジメチル-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、3-[4-(2,5-ジメチル-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 54%。淡黄色プリズム晶。融点 $155 \sim 156^{\circ}\text{C}$ 。

実施例 9 3

実施例 8 8 と同様にして、4-[4-(2,5-ジメチル-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(2,5-ジメチル-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た

。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 56%。淡黄色プリズム晶。
融点 239~240℃。

実施例 94

実施例 88 と同様にして、4-[4-(2,5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、4-[4-(2,5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。
5 テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 86%。淡黄色プリズム晶。融点 266~267℃。

実施例 95

10 実施例 88 と同様にして、3-[4-(2,5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、3-[4-(2,5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。
アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 60%。淡黄色プリズム晶。
融点 241~242℃。

15 実施例 96

実施例 88 と同様にして、3-[4-(4-エトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、3-[4-(4-エトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。アセトン-ヘキサン
から再結晶した。収率 79%。淡黄色プリズム晶。融点 231~232
20 ℃。

実施例 97

実施例 88 と同様にして、3-[4-(4-エトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸メチルを加水分解して、3-[4-(4-エトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸を得た。テトラヒドロフラン
25 -ヘキサンから再結晶した。収率 69%。淡黄色プリズム晶を得た。融点 280~281℃。

実施例 98

実施例 88 と同様にして、3-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、3-[4-(4-tert-

ブチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。収率 36%。淡黄色プリズム晶。融点 250 ~ 251℃。

実施例 99

- 5 実施例 88 と同様にして、4 - [4 - (4 - t - ブチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (4 - t - ブチルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 70%。淡黄色プリズム晶。融点 263 ~ 265℃。

10 実施例 100

- 実施例 88 と同様にして、3 - [4 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸エチルを加水分解して、3 - [4 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。収率 64%。淡黄色プリズム晶。融点 214 ~ 215℃。

実施例 101

- 実施例 88 と同様にして、4 - [4 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸メチルを加水分解して、4 - [4 - (4 - イソプロピルフェニル) - 2 - チアゾリル] 安息香酸を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。収率 50%。淡黄色プリズム晶。融点 257 ~ 258℃。

実施例 102

- 実施例 74 と同様にして、チオベンズアミドと 4 - ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリル) 安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率 68%。淡黄色プリズム晶。融点 72 ~ 73℃。

実施例 103

実施例 74 と同様にして、4 - クロロチオベンズアミドと 4 - ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、4 - [2 - (4 - クロロフェニル)

－４－チアゾリル] 安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率４７％。淡黄色プリズム晶。融点１０５～１０６℃。

実施例１０４

実施例７４と同様にして、４－トリフルオロメチルチオベンズアミドと
5 ４－ブロモアセチル安息香酸エチルを反応して、４－〔２－（４－トリ
フルオロメチルフェニル）－４－チアゾリル] 安息香酸エチルを得た。
エタノールから再結晶した。収率５６％。淡黄色プリズム晶。融点１６
３～１６４℃。

実施例１０５

10 実施例７４と同様にして、チオイソニコチンアミドと４－ブロモアセチ
ル安息香酸エチルを反応して、４－〔２－（４－ピリジル）－４－チア
ゾリル] 安息香酸エチル臭化水素酸塩を得た。エタノールから再結晶し
た。収率６７％。淡黄色プリズム晶。融点２４７～２４８℃。

実施例１０６

15 ４－〔２－（４－クロロベンゾイルアミノ）－１－オキソエチル] 安息
香酸エチル（１．０４ｇ）、オキシ塩化リン（０．９２ｇ）およびトル
エン（１０ｍｌ）の混合物を１時間加熱還流した。反応混合物を水に注
ぎ、析出した４－〔２－（４－クロロフェニル）－５－オキサゾリル]
安息香酸エチルの結晶（５６０ｍｇ、収率５７％）をろ取した。酢酸エ
20 チル－ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点１３７～
１３８℃。

実施例１０７

実施例１０６と同様にして、４－〔２－（４－トリフルオロメチルベン
ゾイルアミノ）－１－オキソエチル] 安息香酸エチルをオキシ塩化リン
25 と反応して、４－〔２－（４－トリフルオロメチルフェニル）－５－オ
キサゾリル] 安息香酸エチルを得た。エタノールから再結晶した。収率
６０％。淡黄色プリズム晶。融点１４２～１４３℃。

実施例１０８

実施例１０６と同様にして、４－〔Ｎ－（４－クロロベンゾイルメチル

カルバモイル]安息香酸エチルをオキシ塩化リンと反応して、4-[5-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸エチルを得た。酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率80%。淡黄色プリズム晶。融点195~197℃。

5 実施例109

4-[2-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]安息香酸エチル(500mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を60~70℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸に注ぎ、析出した4-[2-(4-クロロフェニル)-5-オキサゾリル]安息香酸(320mg、収率70%)をろ取した。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点292~293℃。

実施例110

実施例109と同様にして、4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾリル]安息香酸エチルを加水分解して、4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾリル]安息香酸を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率68%。淡黄色プリズム晶。融点253~254℃。

実施例111

4-[2-(4-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)-1-オキソエチル]安息香酸エチル(900mg)、ローソン試薬(960mg)およびキシレン(5ml)の混合物を140~145℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を冷却し、析出した4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-チアゾリル]安息香酸エチルの結晶(378mg、収率43%)をろ取した。キシレン-イソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点174~176℃。

実施例112

実施例111と同様にして、4-[N-(4-クロロベンゾイルメチル)カルバモイル]安息香酸エチルをローソン試薬と反応して、4-[5

— (4-クロロフェニル) — 2-チアゾリル] 安息香酸エチルを得た。
キシレン-イソプロピルエーテルから再結晶した。収率 89%。淡黄色
プリズム晶。融点 167~168℃。

実施例 113

- 5 4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル) — 5-チアゾリル] 安
息香酸エチル (360 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml
)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合
物を 60~70℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸に注ぎ
、析出した 4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル) — 5-チア
10 ゾリル] 安息香酸 (150 mg、収率 45%) をろ取した。アセトン-
イソプロピルエーテルから再結晶して淡黄色プリズム晶を得た。融点 2
94~295℃。

実施例 114

- 15 実施例 113 と同様にして、4-[5-(4-クロロフェニル) — 2-
チアゾリル] 安息香酸エチルを加水分解して、4-[5-(4-クロロ
フェニル) — 2-チアゾリル] 安息香酸を得た。エタノール-水から再
結晶した。収率 50%。淡黄色プリズム晶。融点 > 300℃。NMR (
DMSO- d_6) δ : 7.5-7.6 (2H, m), 7.7-7.85
(2H, m), 8.04 (4H, s), 8.40 (1H, s)。

20

実験例 1

PPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性

- 25 参考例 5 で得られた PPAR γ :RXR α :4ERPP/CHO-K1 細胞を
10% ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米
国] を含むハム F12 培地 (日水製薬製) で培養した後、96 ウェルホワイトブ
レート [コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation) 製、米国]
へ 2×10^4 cells/well となるように播種し、37℃ の炭酸ガスインキュー
ター中で一晩培養した。

96 ウェルホワイトプレートを PBS (Phosphate-buffered saline) で洗浄後

、90 μ l の0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(BSA)を含むハムF12
培地と被検化合物10 μ lを添加し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で48
時間培養した。培地を除去後、ピッカジーン7.5(和光純薬製)を40 μ l 添加
し、攪拌後、ルミスター(Lumistar) [ビー・エム・ジー・ラブテクノロジーズ
社(BMG Labtechnologies GmbH) 製、ドイツ] を用いて、ルシフェラーゼ活
性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物の
ルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値を
プリズム(PRISM) 2.01 [グラフパッド ソフトウェア社(GraphPad
Software, Inc.) 製、米国] を用いて解析することにより、被検化合物のEC50
値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。

試験化合物の4-[4-(4-クロロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸は、 10^{-5} M
～ 10^{-9} Mの濃度において優れたPPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガン
ド活性を示した。

実験例2

マウスにおける血糖および血中脂質(トリグリセリド)低下作用

被検化合物を粉末飼料(CE-2、日本クレア)に0.01%の割合で混合し
、肥満・インスリン非依存型糖尿病モデル(2型糖尿病)であるKKA^y マウス(9～
12週齢、1群5匹)に自由に4日間与えた。本モデルマウスは高血糖、高脂血
症、高インスリン血症、インスリン抵抗性の他、脂肪肝、糖尿病性腎症などの病
態を呈する[ジャーナル・オブ・ニュートリショナル・サイエンス・アンド・ビタミ
ノロジー(Journal of Nutritional Science and Vitaminology)、38巻、27
頁(1992年)]。実験期間中水は自由に与えた。血液を眼窩静脈叢から採取し
、血漿を用いてグルコースとトリグリセリドを酵素法によりそれぞれLタイプワ
コーGlu2(和光純薬)、LタイプワコーTG・H(和光純薬)を用いて定量
した。試験化合物の4-[4-(4-クロロフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸は、上記粉
末飼料の摂取量によるが0.1～50 mg/kg/日の用量で優れた血糖および
血中脂質(トリグリセリド)低下作用を示した。

実験例3 (PPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性)

参考例5で得られたPPAR γ :RXR α :4ERPP/CHO-K1細胞を10%ウシ胎児血清[ライフテクノロジー社(Life Technologies, Inc.)製、米国]を含むハムF12培地(日水製薬製)で培養した後、96ウェルホワイトプレート[コーニング コースター社(Corning Coster Corporation)製、米国]へ 2×10^4 cells/well となるように播種し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晩培養した。

96ウェルホワイトプレートをPBS (Phosphate-buffered saline) で洗浄後、90 μ l の0.1%脂肪酸不含ウシ血清アルブミン(BSA)を含むハムF12培地と被検化合物10 μ l とを添加し、37℃の炭酸ガスインキュベーター中で48時間培養した。培地を除去後、ピッカジーン7.5(和光純薬製)を40 μ l 添加し、攪拌後、ルミスター(Lumistar)[ビー・エム・ジー・ラブテクノロジー社(BMG Labtechnologies GmbH)製、ドイツ]を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。

被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を1としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム(PRISM)2.01[グラフパッド ソフトウェア社(GraphPad Software, Inc.)製、米国]を用いて解析することにより、被検化合物のEC50値(誘導倍率の最大値の50%を示す化合物濃度)を算出した。結果を[表1]に示した。

[表1]

被検化合物	EC50
実施例番号	(μM)
8	0.092
9	0.023
55	0.068

6 4	0. 3 1
7 2	0. 0 0 0 6
9 5	0. 1 0
9 6	0. 0 0 1 9
1 0 0	0. 0 0 5 1
1 1 0	0. 0 4 8
1 1 3	0. 0 6 0

このように、本発明化合物は、優れたPPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リ
 10 ガンド活性を示した。

実験例 4

マウスにおける血糖および血中脂質（トリグリセリド）低下作用

被検化合物を粉末飼料（CE-2、日本クレア）に0. 0 1 %の割合で混合し
 15 、肥満・インスリン非依存型糖尿病（2型糖尿病）モデルであるKKA^Yマウス（9
 ～12週齢、1群5匹）に自由に4日間与えた。この間、水は自由に与えた。血
 液を眼窩静脈叢から採取し、血漿を用いてグルコースとトリグリセリドを酵素法
 によりそれぞれLタイプワコーGlu 2（和光純薬）、LタイプワコーTG・H
 （和光純薬）を用いて定量した。

20 それぞれの被検化合物投与群の値は、被検化合物非投与群に対する低下率（%
 ）で表し、[表2]に示した。

[表2]

被検化合物	血糖低下作用	血中脂質低下作用
実施例番号	(%)	(%)
9	5 1	6 7
5 5	7 0	8 6
6 4	6 8	8 8

1 1 0 7 3 8 7

1 1 3 4 5 5 3

このように本発明化合物は、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有

し、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全などの予防・治療剤として有用である。

製剤例 1 カプセルの製造

1) 4- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-チアゾリル] 安息香酸

3 0 mg

2) 微粉末セルロース 1 0 mg

3) 乳糖 1 9 mg

4) ステアリン酸マグネシウム 1 mg

計 6 0 mg

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 錠剤の製造

1) 4- [4- (4-トリフルオロメチルフェニル) -2-チアゾリル] 安息香酸

3 0 mg

2) 乳糖 5 0 g

3) トウモロコシデンプン 1 5 g

4) カルボキシメチルセルロースカルシウム 4 4 g

5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1 0 0 0 錠 計 1 4 0 g

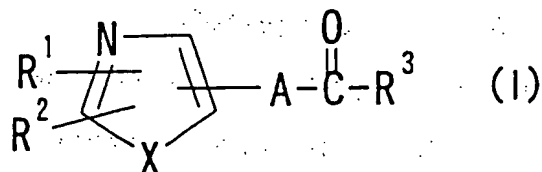
1)、2)、3) の全量および30gの4) を水で練合し、真空乾燥後、整粒を
行う。この整粒末に14gの4) および1gの5) を混合し、打錠機により打錠す
る。このようにして、1錠あたり化合物(7) 30mgを含有する錠剤1000錠
を得る。

本発明製剤は、低毒性であり、例えば糖尿病（例、インスリン依存型糖尿病、インスリン非依存型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤、高脂血症（例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症等）の予防・治療剤、インスリン感受性増強剤、インスリン抵抗性改善剤、耐糖能不全（IGT）の予防・治療剤、および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

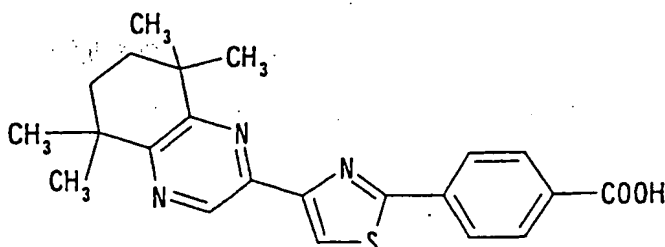
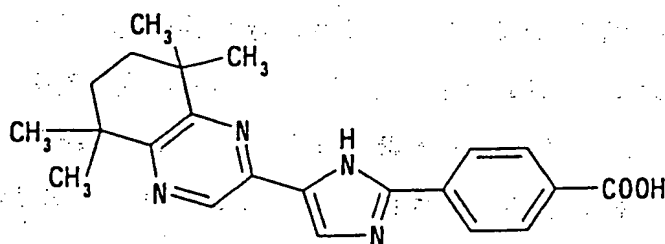
また、本発明製剤は、例えば糖尿病性合併症（例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症等）、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳梗塞、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤、食欲および食物摂取を調整するための医薬として用いることができる。

請求の範囲

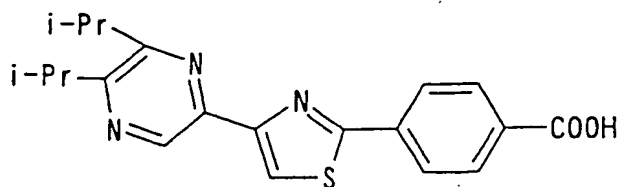
1. 一般式 (I)



- 5 [式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R²は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは式 $\text{---NR}^4\text{---}$ (式中、R⁴は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す。) で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を；R³は式 ---OR^5 (式中、R⁵は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $\text{---NR}^6\text{R}^7$ (式中、R⁶、R⁷は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、R⁶、R⁷は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される 1, 3-アゾール誘導体 (但し、式
- 10



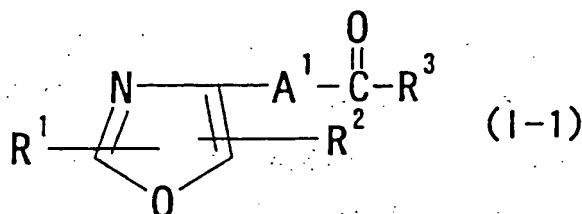
および



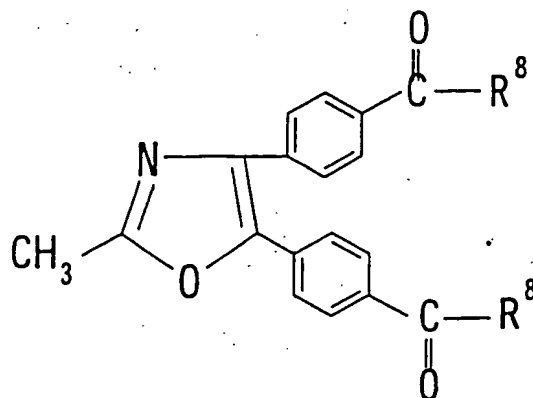
で表される化合物

を除く。) またはその塩を含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。

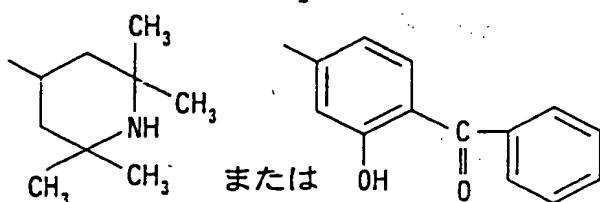
2. R^1 がそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または窒素原子を含まない芳香族複素環基である請求項 1 記載の機能調節剤。
3. 糖尿病の予防・治療剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
4. 脂質代謝改善剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
5. 高脂血症の予防・治療剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
6. 肥満症の予防・治療剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
7. 抗肥満剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
8. インスリン感受性増強剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
9. インスリン抵抗性改善剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
10. 耐糖能不全の予防・治療剤である請求項 1 記載の機能調節剤。
- 1.1. 一般式 (I-1)



- 〔式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す〕で表されるオキサゾール誘導体 (但し、
- 式



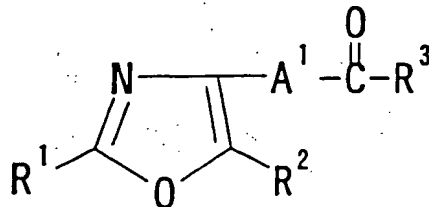
(式中、 R^8 は同時に NH_2 、 OH 、フェノキシ、 OCH_3 、



を示す) で表される化合物

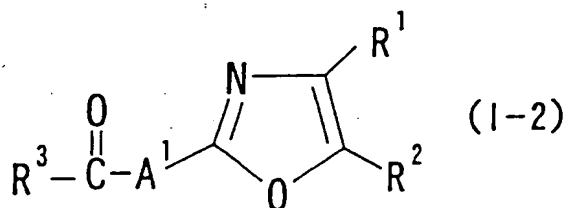
5 を除く。) またはその塩。

12. 一般式が



である請求項11記載のオキサゾール誘導体またはその塩。

13. 一般式 (I-2)

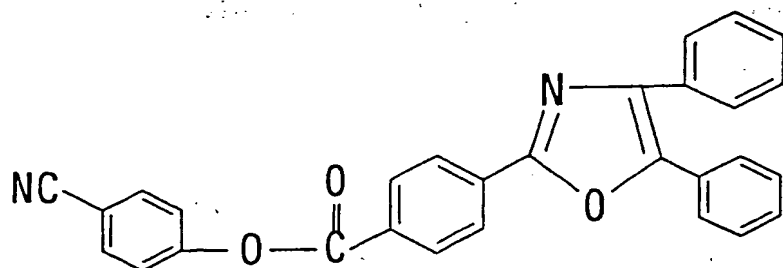
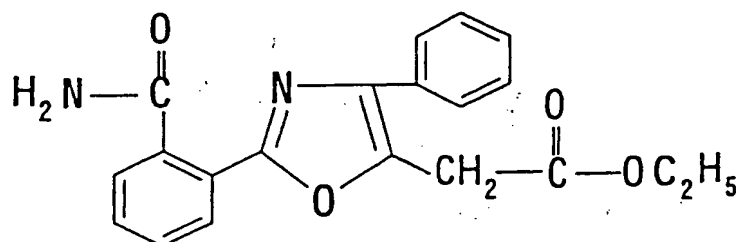
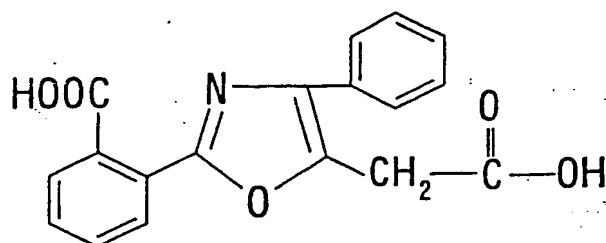
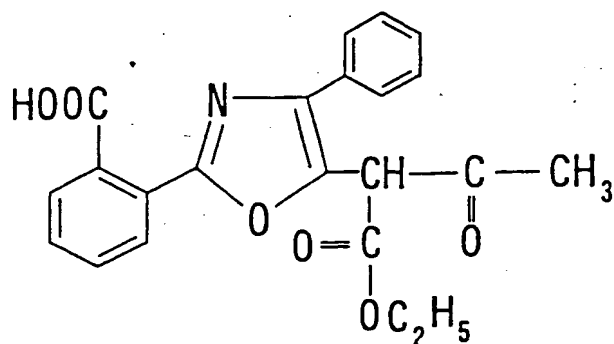


10

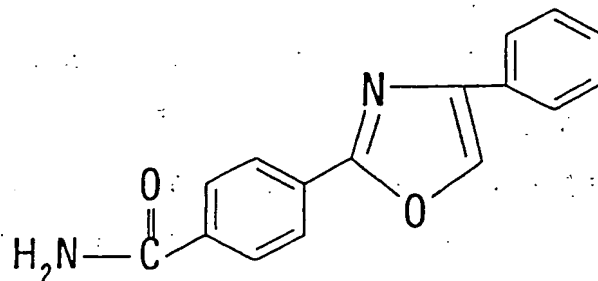
[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換され

15

ていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、式



および

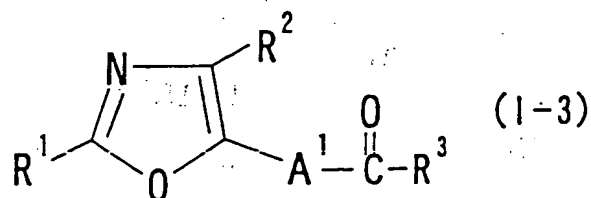


で表される化合物

を除く。) またはその塩。

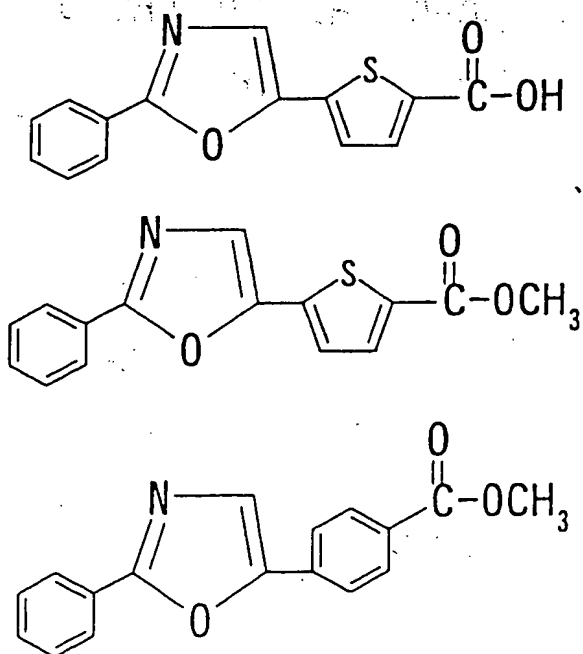
14. R^2 が水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基 (但し、エステル化されていてもよいカルボキシル基で置換されている非芳香族炭化水素基を除く) および R^3 が式 $-OR^5$ で表される基である請求項 13 記載のオキサゾール誘導体またはその塩。

15. 一般式 (I-3)

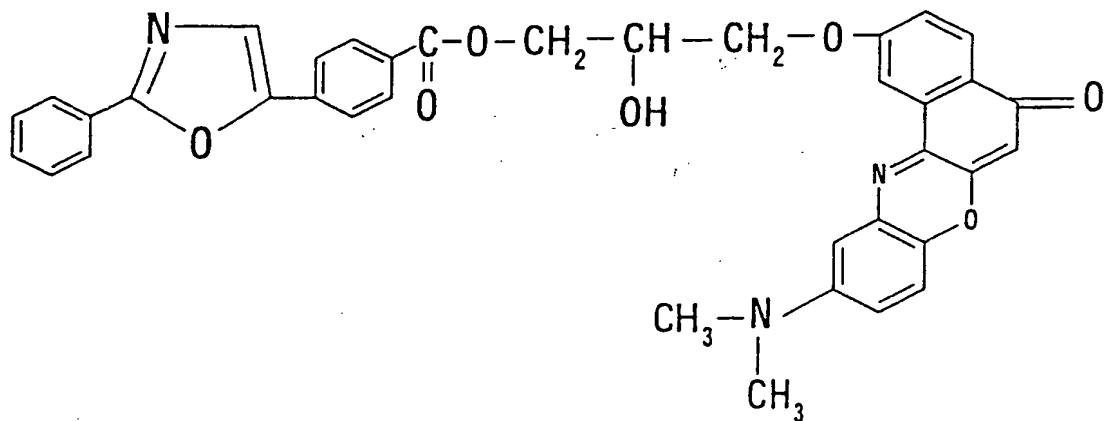
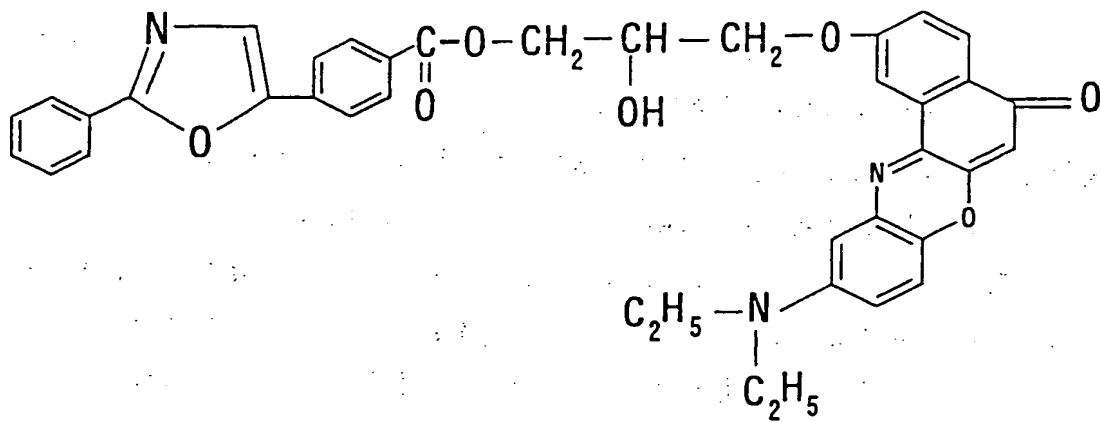
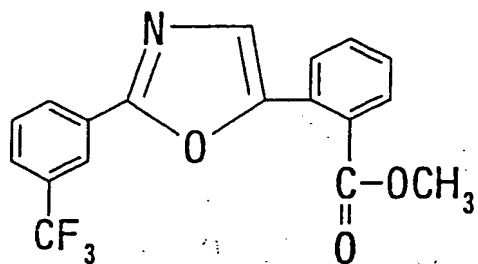
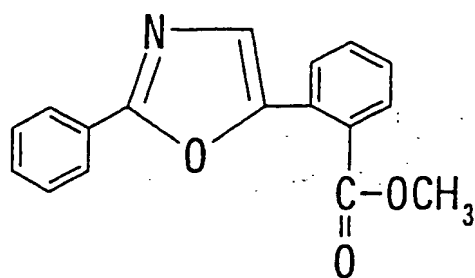


[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表されるオキサゾール誘導体 (但し、

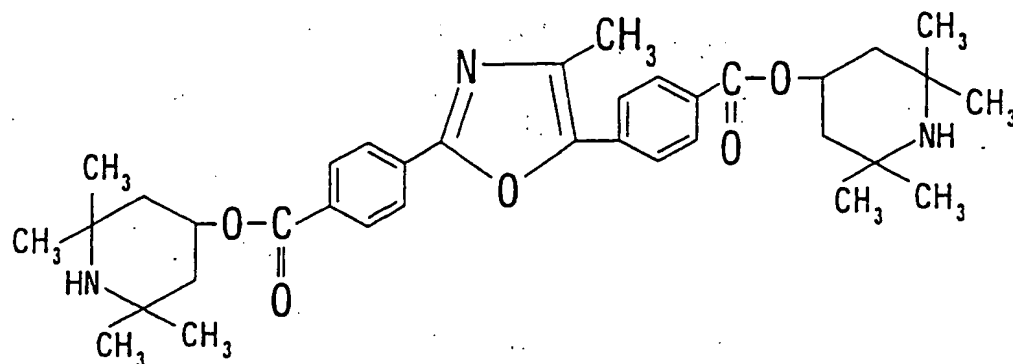
式



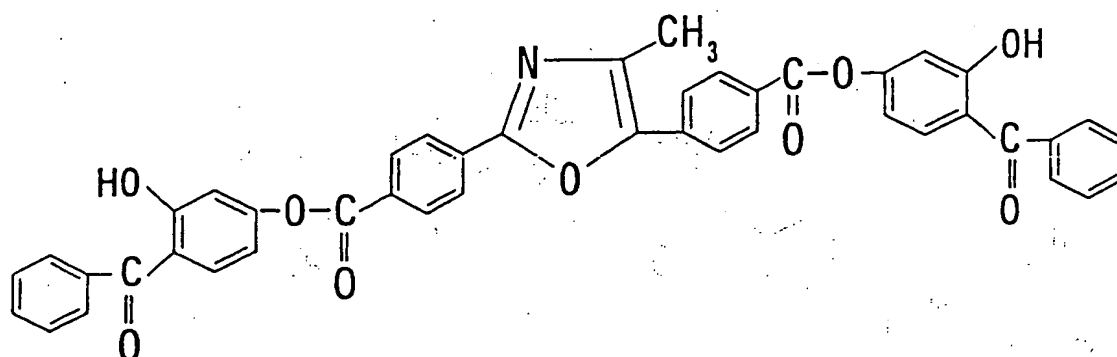
100



101



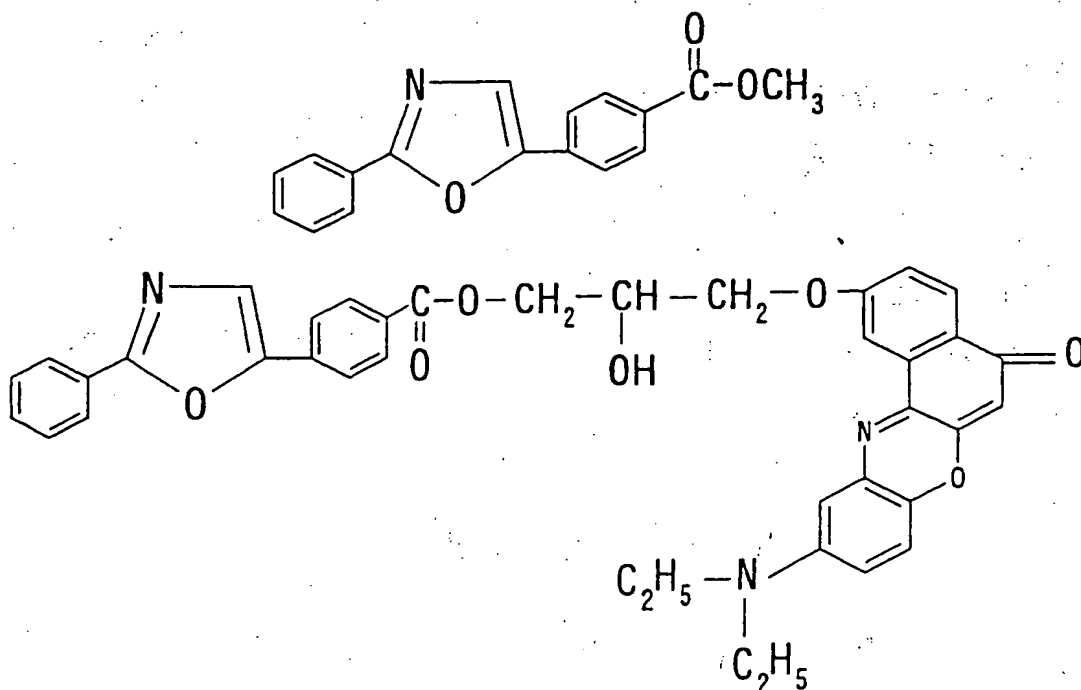
および

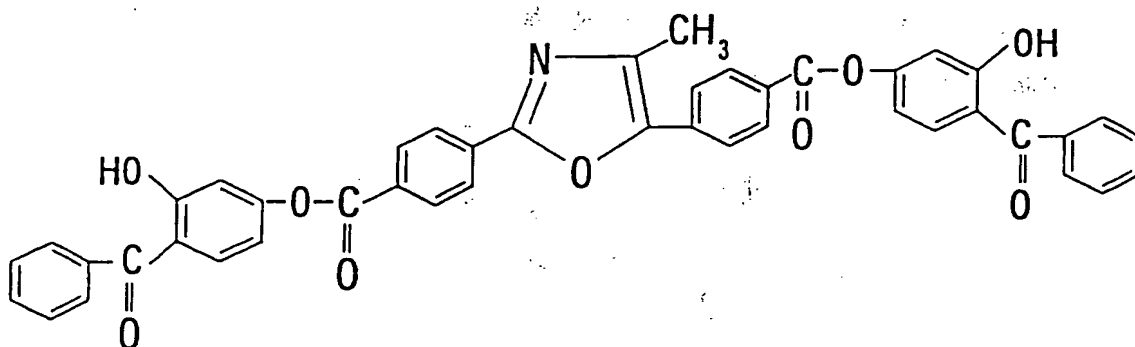
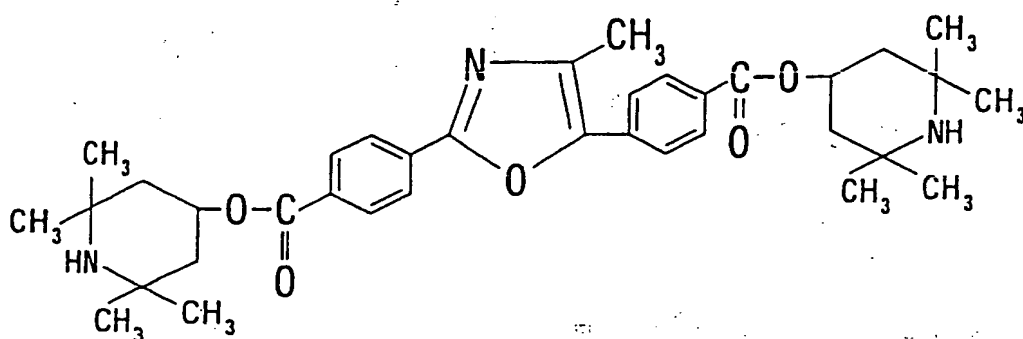
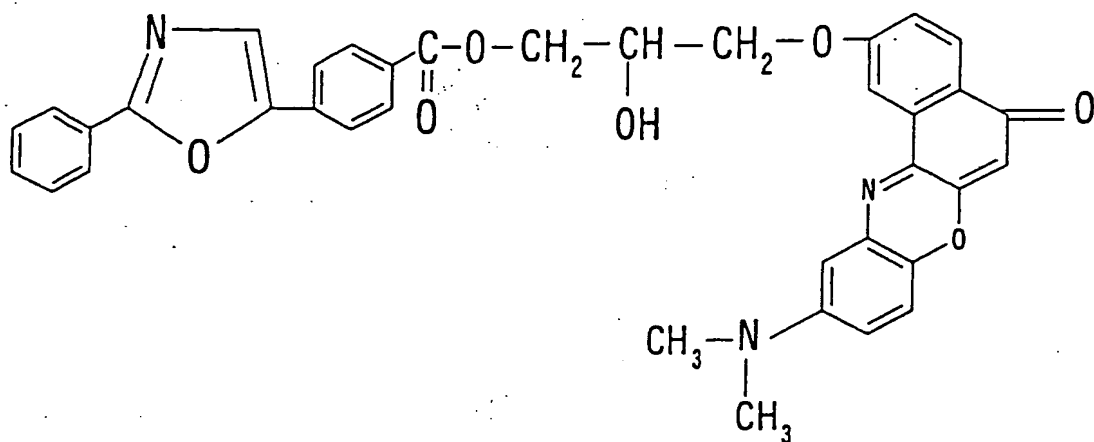


で表される化合物を除く。) またはその塩。

16. A^1 がメタ位またはパラ位に $-COR^3$ 基を有しているフェニル基である請

5 求項15記載のオキサゾール誘導体(但し、式



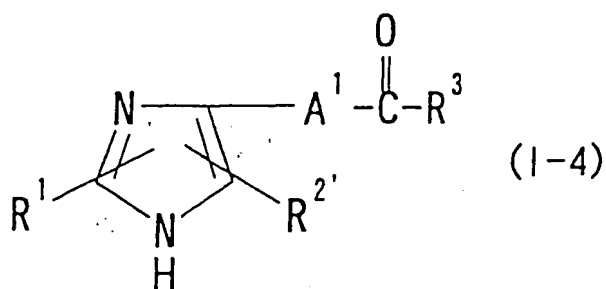


および

で表される化合物を除く。) またはその塩。

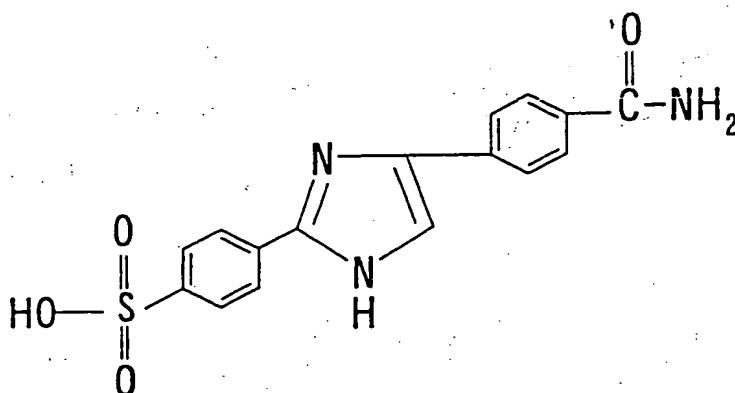
5 17. R^3 がOHである請求項16記載のオキサゾール誘導体またはその塩。

18. 一般式 (I-4)



[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複

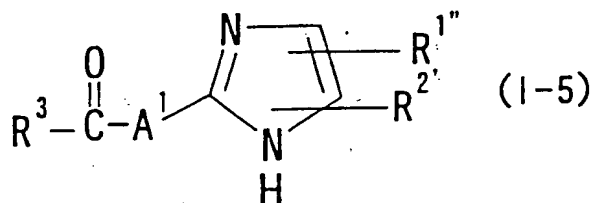
素環基を； $R^{2'}$ は水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表されるイミダゾール誘導体（但し、式



で表される化合物を除く。) またはその塩。

10 19. R^1 が置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、スルホ基で置換されている芳香族炭化水素基を除く）である請求項18記載のイミダゾール誘導体またはその塩。

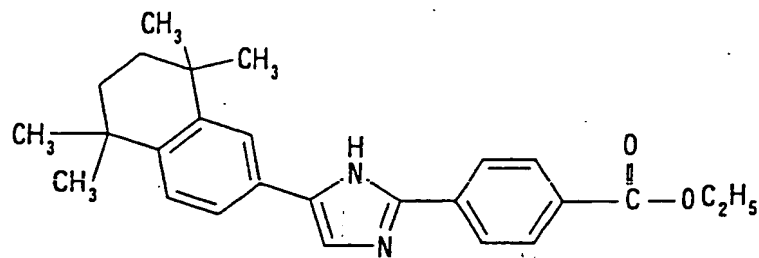
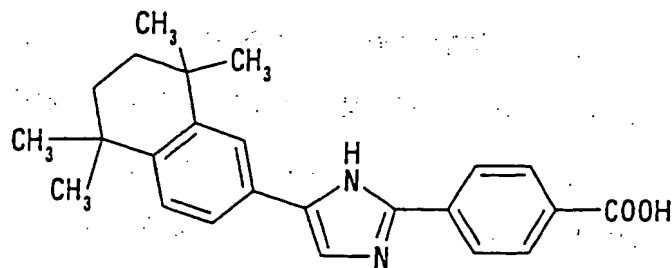
20. 一般式 (I-5)



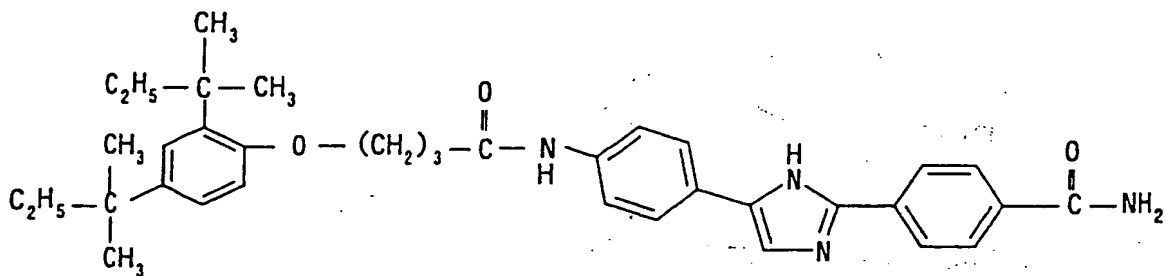
15 [式中、 $R^{1'}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； $R^{2'}$ は水素または置換されていてもよい非芳香族炭化水素基を； A^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基またはチエニル基を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で

20

表される基を示す] で表されるイミダゾール誘導体 (但し、式

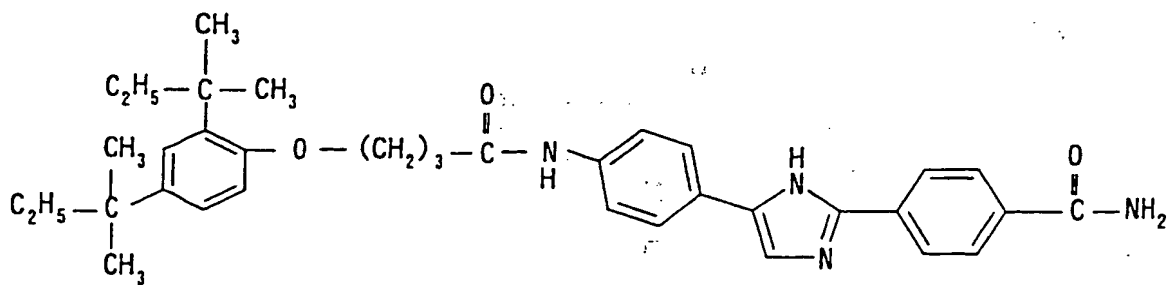


および



5 で表される化合物を除く。) またはその塩。

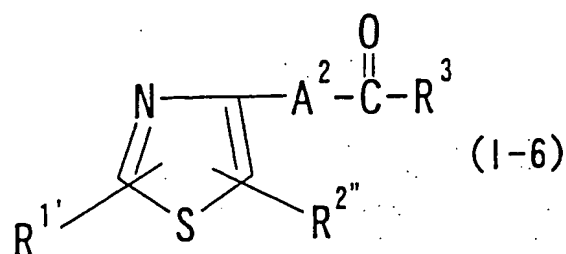
2 1. R¹ が置換されていてもよい芳香族炭化水素基であり、該芳香族炭化水素基が縮合環を形成していない請求項 2 0 記載のイミダゾール誘導体 (但し、式



で表される化合物を除く。) またはその塩。

10 2 2. R³ が式 $-OR^5$ で表される基である請求項 2 1 記載のイミダゾール誘導体またはその塩。

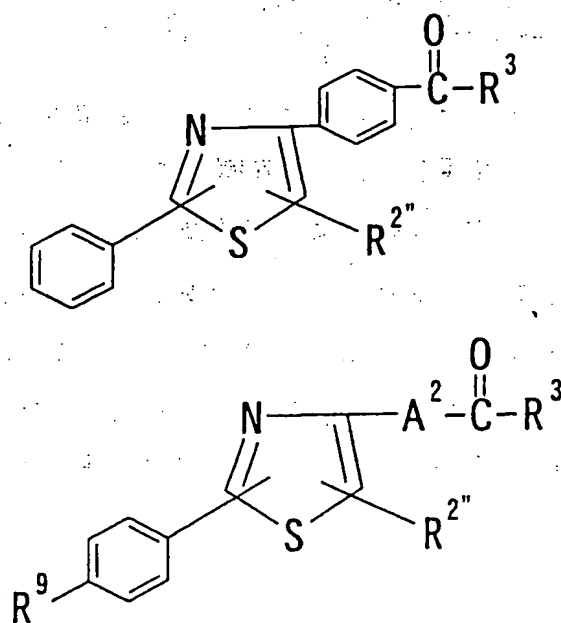
2 3. 一般式 (I-6)



[式中、 $R^{1'}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； $R^{2''}$ は水素またはアルキル基を； A^2 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ

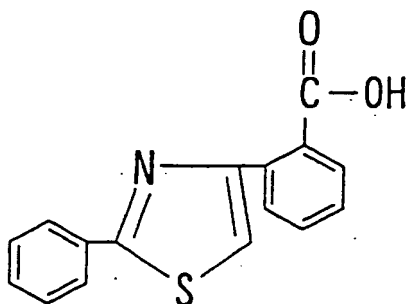
5 原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体（

10 但し、式



（式中、 R^9 はメトキシ基、メチル基、塩素、*t*-ブチル基、またはトリフルオ

15 ロメチル基を示す）および



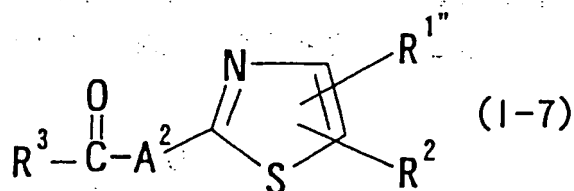
およびそのHBr塩

で表される化合物を除く) またはその塩。

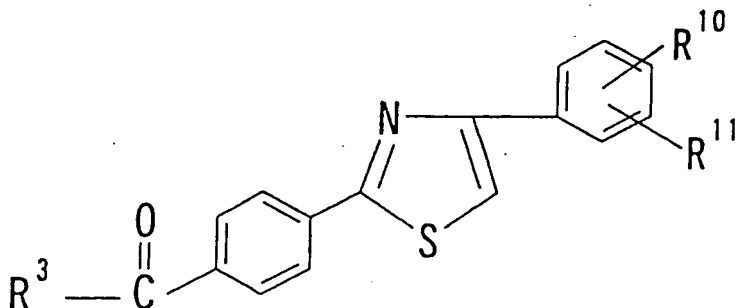
24. R^1 が少なくとも2個の置換基を有する芳香族炭化水素基である請求項23記載のチアゾール誘導体またはその塩。

5 25. R^1 がオルト位またはメタ位に置換基を有するフェニル基である請求項23記載のチアゾール誘導体またはその塩。

26. 一般式 (I-7)

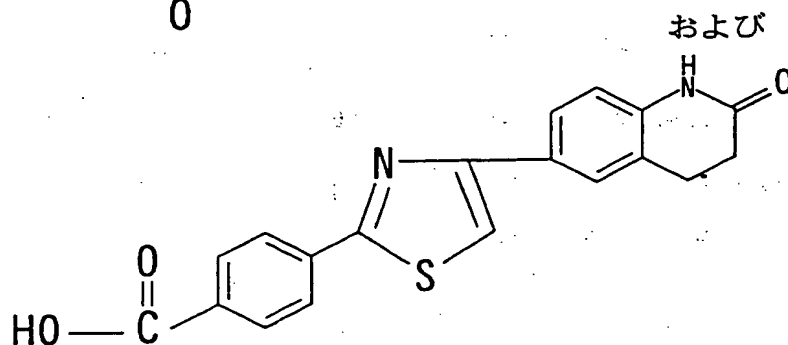
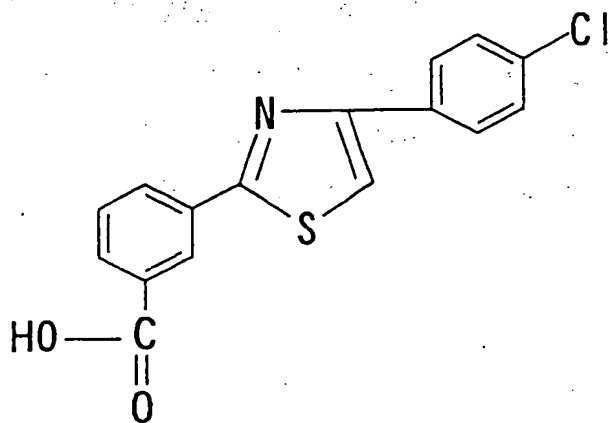


10 [式中、 R^1 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^2 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基（但し、ヘテロ原子を介在する基によって置換されている芳香族炭化水素基を除く）を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なっ
15 て、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体（但し、式



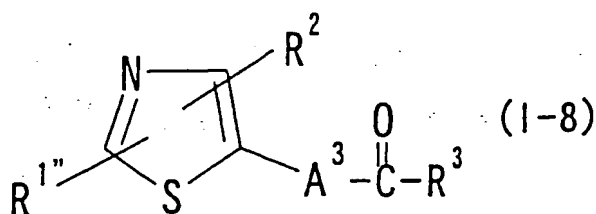
（式中、 R^{10} 、 R^{11} は同時に水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基； R^{10} は

- 2 位または 4 位置換の塩素、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基またはメトキシ基；
 R^{10} は 2 位または 3 位置換の塩素、 R^{11} は 4 位置換の塩素および R^3 は水酸基ま
 たはメトキシ基； R^{10} は 4 位置換のフッ素、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基また
 はメトキシ基； R^{10} は 4 位置換のメトキシ基、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基ま
 5 たはメトキシ基； R^{10} は 3 位置換の CF_3 基、 R^{11} は水素および R^3 は水酸基また
 はメトキシ基のそれぞれの組み合わせを示す。)

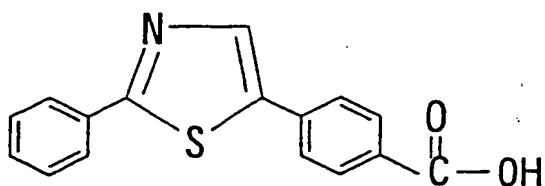


で表される化合物を除く。) またはその塩。

- 10 27. $R^{1''}$ が少なくとも 2 個の置換基を有する芳香族炭化水素基である請求項 2
 6 記載のチアゾール誘導体またはその塩。
28. A^2 がオルト位に $-COR^3$ 基を有するフェニル基である請求項 27 記載の
 チアゾール誘導体またはその塩。
29. R^2 が置換されていてもよい炭化水素基である請求項 26 記載のチアゾー
 15 ル誘導体またはその塩。
30. 一般式 (I-8)



- 5 [式中、 $R^{1''}$ は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を； A^3 は置換されていてもよい芳香族炭化水素基を； R^3 は式 $-OR^5$ （式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。）または $-NR^6R^7$ （式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい）で表される基を示す] で表されるチアゾール誘導体（但し、式



- 10 で表される化合物を除く。）またはその塩。

3 1. $R^{1''}$ が置換されている芳香族炭化水素基である請求項30記載のチアゾール誘導体またはその塩。

3 2.

- 15 i) 4-[4-(4-クロロフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸、

i i) 4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキサゾリル]安息香酸、

i i i) 4-[4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸、

- 20 i v) 4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸、

v) 3-[4-(4-イソプロピルフェニル)-2-チアゾリル]安息香酸、

v i) 3-[4-(4-エトキシフェニル)-2-チアゾリル]安

息香酸、

vii) 4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-オキサゾリル]安息香酸、

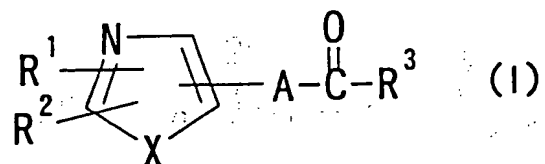
viii) 4-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-5-チアゾリル]安息香酸、

ix) 3-[4-(2,5-ジメチル-3-フリル)-2-チアゾリル]安息香酸 および

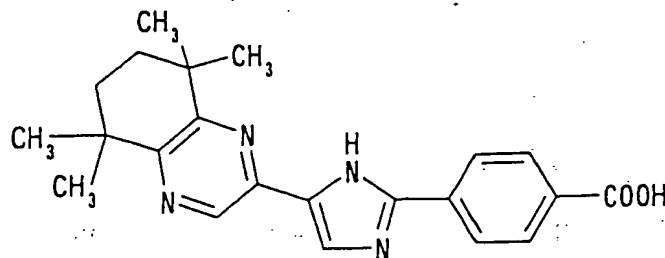
x) 3-[4-(2,5-ジクロロ-3-チエニル)-2-チアゾリル]安息香酸

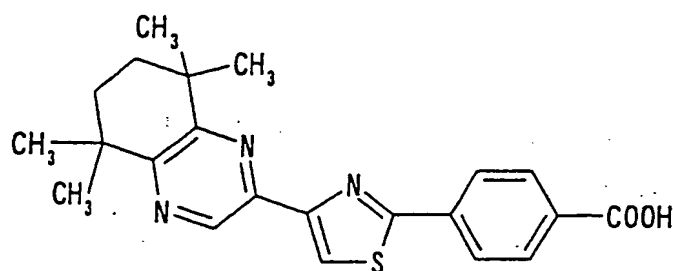
10 から選ばれる少なくとも1つの化合物またはその塩。

33. 一般式 (I)

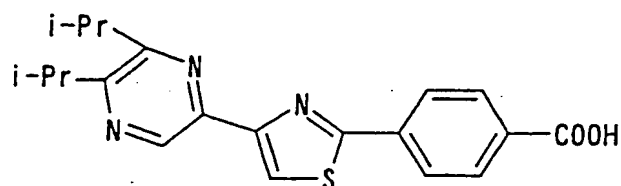


[式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは式 $-\text{NR}^4-$ (式中、 R^4 は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す。) で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^3 は式 $-\text{OR}^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-\text{NR}^6\text{R}^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す] で表される1,3-アゾール誘導体 (但し、式





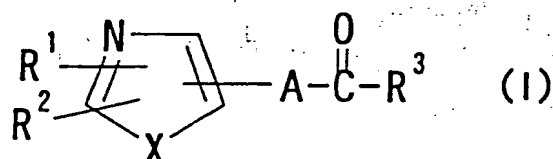
および



で表される化合物

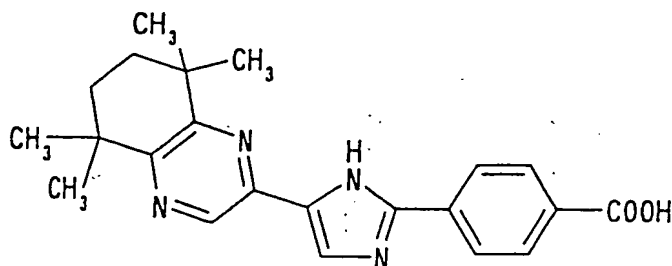
を除く。) またはその塩を投与することを特徴とするレチノイド関連受容体機能を調節する方法。

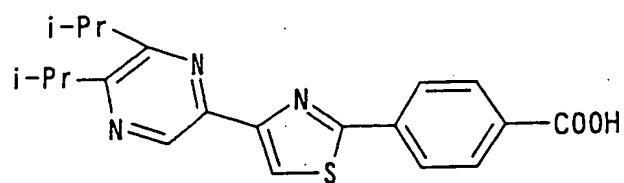
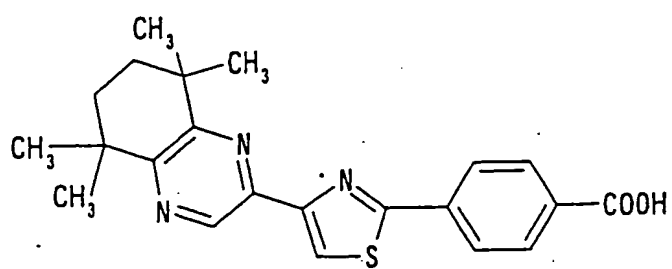
- 5 34. レチノイド関連受容体機能調節のための医薬を製造するための、一般式 (I)



10 [式中、 R^1 はそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^2 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を；XはO、Sまたは式 $-NR^4-$ (式中、 R^4 は水素または置換されていてもよいアルキル基を示す。) で示される基を；Aはそれぞれ置換されていてもよい芳香族炭化水素基または芳香族複素環基を； R^3 は式 $-OR^5$ (式中、 R^5 は水素または置換されていてもよい炭化水素基を示す。) または $-NR^6R^7$ (式中、 R^6 、 R^7 は同一または異なって、水素または置換されていてもよい炭化水素基を示し、 R^6 、 R^7 は隣接する窒素原子と共に環を形成していてもよい) で表される基を示す]

15 1, 3-アゾール誘導体 (但し、式





を除く。) またはその塩の使用。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1/3
配 列 表

配列番号 : 1

配列の長さ : 3 3

配列の型 : 核酸

5 鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 合成DNA

配列

GTGGGTACCG AAATGACCAT GGTTGACACA GAG

33

10

配列番号 : 2

配列の長さ : 3 3

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

15 トポロジー : 直鎖状

配列の種類 : 合成DNA

配列

GGGGTCGACC AGGACTCTCT GCTAGTACAA GTC

33

20 配列番号 : 3

配列の長さ : 3 3

配列の型 : 核酸

鎖の数 : 一本鎖

トポロジー : 直鎖状

25 配列の種類 : 合成DNA

配列

TTAGAATTTCG ACATGGACAC CAAACATTTTC CTG

33

配列番号 : 4

THIS PAGE BLANK (USPTO)

2/3

配列の長さ：3 3

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

5 配列の種類：合成DNA

配列

CCCCTCGAGC TAAGTCATTT GGTGCGGCGC CTC

33

配列番号：5

10 配列の長さ：3 6

配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：合成DNA

15 配列

TCGACAGGGG ACCAGGACAA AGGTCACGTT CGGGAG

36

配列番号：6

配列の長さ：3 6

20 配列の型：核酸

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：合成DNA

配列

25 TCGACTCCCG AACGTGACCT TTGTCCTGGT CCCCTG

36

配列番号：7

配列の長さ：2 8

配列の型：核酸

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3/3

鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：合成DNA

配列

5 CCCAGATCTC CCCAGCGTCT TGTCATTG

28

配列番号：8

配列の長さ：28

配列の型：核酸

10 鎖の数：一本鎖

トポロジー：直鎖状

配列の種類：合成DNA

配列

15 TCACCATGGT CAAGCTTTTA AGCGGGTC

28

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03520

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D263/30, C07D277/30, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D263/30, C07D277/30, C07D413/04, C07D417/04, A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Mol. Mats., 1(2), p.169-74 (1992) Refer to TABLE I	15-17
X	JP, 51-63844, A (Eastman Kodak Co.), 2 June, 1976 (02. 06. 76), Refer to Example 7 & US, 3939115, A & CA, 1052796, A & DE, 2543859, A	15-17
X	JP, 2-240058, A (BASF AG.), 25 September, 1990 (25. 09. 90), Refer to Examples 30, 57 & US, 5061705, A & CA, 2009604, A & DE, 3903993, A & EP, 382077, A	18, 19, 26-29
X	JP, 1-156736, A (Konica Corp.), 20 June, 1989 (20. 06. 89), Refer to Compound 21 (Family: none)	18, 19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
24 September, 1999 (24. 09. 99)

 Date of mailing of the international search report
5 October, 1999 (05. 10. 99)

 Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03520

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-2851, A (Dr. Karl Thomae GmbH.), 6 January, 1995 (06. 01. 95), Refer to Par. Nos. [0093] to [0095] & EP, 608858, A & CA, 2114178, A & DE, 4302051, A	20-22
PX	WO, 98/52967, A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 November, 1998 (26. 11. 98) & US, 3939115, A & CA, 1052796, A & DE, 2543859, A	26-29
X	WO, 96/26206, A (BASF AG.), 29 August, 1996 (29. 08. 96), Refer to Tabelle 4 & US, 5846907, A & CA, 2210693, A & JP, 11-500438, A	26-29
X	JP, 10-101562, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 April, 1998 (21. 04. 98) & US, 5643932, A & CA, 2074933, A & WO, 92/09586, A	23-29
X	JP, 4-154773, A (The Green Cross Corp.), 27 May, 1992 (27. 05. 92), Refer to Examples 5, 12 (Family: none)	26-29
X	J. Med. Chem., 17(11), p.1177-81 (1974) Refer to TABLE I	26-29
X	JP, 47-784, A (Science Union et Co.), 14 January, 1972 (14. 01. 72), Refer to Example 5 & US, 3840548, A & DE, 2129090, A & GB, 1308028, A	26-29
X	JP, 10-152437, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 9 June, 1998 (09. 06. 98) & WO, 98/14191, A & AU, 9743221, A	23-25
X	WO, 98/08830, A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH), 5 March, 1998 (05. 03. 98) & AU, 9740154, A	23-25
X	J. Med. Chem., 38(2), p.353-8 Refer to TABLE 4.	23-25
X	JP, 6-65222, A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 8 March, 1994 (08. 03. 94) & WO, 93/24472, A & AU, 9340895, A & EP, 600092, A & US, 5639770, A	23-25
X	US, 4001420, A (Science Unionet Cie.), 4 January, 1977 (04. 01. 77) & GB, 1248070, A	23-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/03520

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 4-128274, A (Canon Inc.), 28 April, 1992 (28. 04. 92) & EP, 439170, A & US, 5595685, A	30, 31
X	JP, 62-178590, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 5 August, 1987 (05. 08. 87), Refer to Referential Example 2 ; Table 6 (Family: none)	23-25
A	JP, 10-59951, A (Institute of Medicinal Molecular Design Inc.), 3 March, 1998 (03. 03. 98) & EP, 818454, A & US, 5877187, A & CA, 2206754, A	1-34

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D263/30, C07D277/30, C07D413/04, C07D417/04
A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D263/30, C07D277/30, C07D413/04, C07D417/04
A61K31/42, A61K31/425, A61K31/44

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)
REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Mol. Mats., 1 (2), p. 169-74 (1992) TABLE I 参照	15-17
X	J P, 51-63844, A (イーストマン・コダック・カンパニ ー) 2. 6月. 1976 (02. 06. 76) 実施例7 参照 & US, 3939115, A & CA, 1052796, A & DE, 2543859, A	15-17
X	J P, 2-240058, A (ビーエーエスエフ・アクチエンゲゼ ルシャフト) 25. 9月. 1990 (25. 09. 90) 例30, 57 参照	18, 19, 26-29

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 24. 09. 99

国際調査報告の発送日

05.10.99

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
星野 紹英

4 P 9840
印

電話番号 03-3581-1101 内線 3491

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	& US, 5061705, A & CA, 2009604, A & DE, 3903993, A & EP, 382077, A JP, 1-156736, A (コニカ株式会社) 20. 6月. 1989 (20. 06. 89) 化合物21参照 (ファミリーなし)	18, 19
X	JP, 7-2851, A (ドクトル カルル トーマス ゲゼルシ ャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 6. 1月. 1995 (06. 01. 95) 【0093】～【0095】参照 & EP, 608858, A & CA, 2114178, A & DE, 4302051, A	20-22
PX	WO, 98/52967, A (藤沢薬品工業株式会社) 26. 11月. 1998 (26. 11. 98) & US, 3939115, A & CA, 1052796, A & DE, 2543859, A	26-29
X	WO, 96/26206, A (ビーエーエスエフ・アクチエンゲゼ ルシャフト) 29. 8月. 1996 (29. 08. 96) Tabelle 4参照 & US, 5846907, A & CA, 2210693, A & JP, 11-500438, A	26-29
X	JP, 10-101562, A (大塚製薬株式会社) 21. 4月. 1998 (21. 04. 98) & US, 5643932, A & CA, 2074933, A & WO, 92/09586, A	23-29
X	JP, 4-154773, A (株式会社ミドリ十字) 27. 5月. 1992 (27. 05. 92) 実施例5, 12参照 (ファミリーなし)	26-29
X	J. Med. Chem., 17 (11), p. 1177-81 (1974) TABLE I 参照	26-29
X	JP, 47-784, A (シアンス・ユニオン・エ・コンパニー) 14. 1月. 1972 (14. 01. 72) 実施例5参照 & US, 3840548, A & DE, 2129090, A & GB, 1308028, A	26-29
X	JP, 10-152437, A (大塚製薬株式会社) 9. 6月. 1998 (09. 06. 98) & WO, 98/14191, A & AU, 9743221, A	23-25
X	WO, 98/08830, A (BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH) 5. 3月. 1998 (05. 03. 98) & AU, 9740154 A	23-25

- X J. Med. Chem. , 38 (2) , p. 353-8 23-25
TABLE 4. 参照
- X JP, 6-65222, A (大塚製薬株式会社) 23-25
8. 3月. 1994 (08. 03. 94)
& WO, 93/24472, A & AU, 9340895, A
& EP, 600092, A & US, 5639770, A
- X US, 4001420, A 23-25
(Science Unionet Cie.)
4. 1月. 1977 (04. 01. 77)
& GB, 1248070, A
- X JP, 4-128274, A (キャノン株式会社) 30, 31
28. 4月. 1992 (28. 04. 92)
& EP, 439170, A & US, 5595685, A
- X JP, 62-178590, A (富山化学工業株式会社) 23-25
5. 8月. 1987 (05. 08. 87)
参考例2, 表-6参照 (ファミリーなし)
- A JP, 10-59951, A (株式会社医薬分子設計研究所) 1-34
3. 3月. 1998 (03. 03. 98)
& EP, 818454, A & US, 5877187, A
& CA, 2206754, A

THIS PAGE BLANK (USPTO)